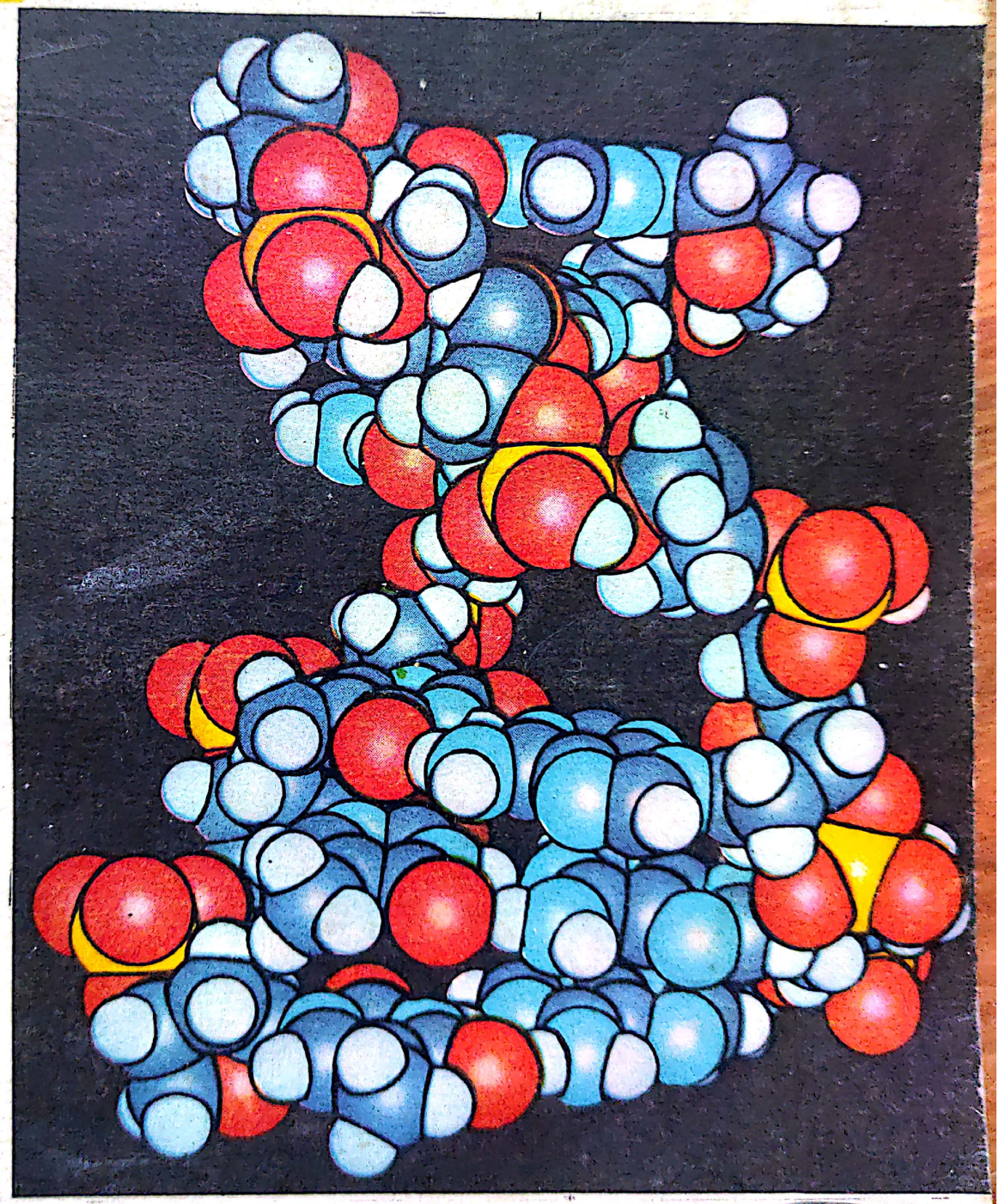
LYCEUM

COLECȚIA LYCEUM

MARIA RABEGA • CONSTANTIN RABEGA

Vitamine, enzime și hormoni



EDITURA ALBATROS

Scanned with OKEN Scanner

MARIA RABEGA
Conferențiar dr. șt.

CONSTANTIN RABEGA
Profesor dr. doc, șt.

Vitamine, enzime și hormoni

EDITURA ALBATROS • BUCUREȘTI
1983

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Lucrarea de față, **VITAMINE, ENZIME** *și* **HORMONI,** *reprezintă o încercare de sinteză a celor mai recente date în legătură cu compoziția, însușirile și rolul deosebit de important al acestor compuși organici în celulele vii.*

Atît prin mesajul său informațional cît și prin implicațiile practice ale problematicii abordate ne-am străduit — pe cît a fost cu putință — să selectăm din noianul cunoștințelor actuale despre compușii amintiți numai acele aspecte, pe care le-am considerat deosebit de utile tineretului studios din țara noastră pentru lărgirea orizontului său de cunoaștere științifică și pentru interpretarea materialist-dialectică privind procesele chimice și biochimice specifice materiei vii.

Pentru ca lucrarca amintită să fie accesibilă unui număr cît mai mare de cititori și mai ales elevilor de liceu, ne-am gîndit că ar fi absolut necesar să folosim la redactarea materialului un limbaj chimic corespunzător, renunțînd la folosirea formulelor structurale ale compușilor la care ne-am referit mai înainte.

Cu toate că în calitatea noastră de cadre didactice de specialitate n-am fost niciodată adepții chimiei fără formule, totuși avîndu-se în vedere faptul că lucrarea noastră se adresează unor nespecialiști, am considerat că evitarea scrierii formulelor structurale n-ar reprezenta o abatere prea gravă de la regulile recomandate de IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Pentru această încălcare metodologică sîntem ferm convinși că specialiștii ne vor acorda circumstanțe atenuante.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea elaborată de noi conține părțile următoare:

— partea I: Organismele vii în lumina teoriei generale a sistemelor;

— partea a II-a: Vitamine;

— partea a III-a: Enzime;

— partea a IV-a: Hormoni.

Este cunoscut faptul că, din grupul compușilor amintiți mai sus, numai enzimele îndeplinesc condiția de a fi biocatalizatori în adevăratul sens al cuvîntului. Cu toate că vitaminele, enzimele și hormonii nu manifestă nici caracterul plastic al proteinelor și nici pe cel energetic al glucidelor și lipidelor, totuși, acționînd în proporții extrem de mici, comparabile catalizatorilor, se caracterizează totuși prin proprietăți catalitice, declanșînd astfel producerea unor reacții biochimice la nivel intracelular. De aceea unii chimiști și biochimiști consideră vitaminele și hormonii ca aparținînd de asemenea biocatalizatorilor reprezentați — după cum s-a mai amintit — doar de enzime. Trebuie menționat cu acest prilej și faptul deosebit de pregnant că argumentul cel mai puternic în sprijinul acestei teze este axat pe ideea că vitaminele hidrosolubile îndeplinesc rolul de cofactori enzimatici, iar unii dintre reprezentanții hormonilor reglează direct activitatea acestora în contextul anumitor procese enzimatice.

Nădăjduim că lucrarea elaborată de noi va reprezenta pentru cititorii care vor avea posibilitatea s-o cerceteze doar un îndemn, o invitație, pentru a-și întregi informațiile incluse în cuprinsul acesteia, dacă bineînțeles își vor completa cunoștințele dobîndite din cărțile și manualele recomandate în bibliografia selectivă.

Este îndeobște cunoscut faptul că lucrările de genul celei de față își pot atinge cu atît mai mult scopul pentru care au fost elaborate, cu cît acestea sînt mai puternic ancorate în peisajul actual al cunoscutei triade producție-învățămînt-cercetare, subliniind astfel progresul efectuat într-un anumit domeniu al științei și punînd cititorilor cele mai felurite probleme-întrebări, strîns legate între ele, ale căror răspunsuri contribuie la conturarea unor adevăruri obiective care să participe în

final la dezvoltarea impetuoasă a tuturor ramurilor științei și tehnicii contemporane.

Pe linia celor afirmate mai sus sîntem ferm convinși că lucrarea noastră va pune cititorilor noștri măcar cîteva importante probleme-întrebări.

Ilustrul matematician și filozof francez Blaise Pascal *(1603—1662), referindu-se la valoarea intrinsecă a cărților, spunea* „Les meilleurs livres sont ceux, qui ceux qui les l'sent, croient qu'ils auraint pu faire"[1] (De l'esprit geometrique). *Pe linia celor afirmate de* Pascal *am fi foarte îndatoriți cititorilor care vor avea amabilitatea să ne transmită pe adresa Editurii Albatros observațiile și sugestiile lor, care vor constitui pentru elaborarea unei viitoare ediții un prețios îndemn.*

Marele pictor francez Auguste Renoir *(1841—1919), reprezentantul cel mai autorizat al impresionismului, referindu-se la neîntrecutele frumuseți ale naturii, spunea:* „Pămîntul este unicul paradis al zeilor".

Pentru salvgardarea acestui paradis care este de fapt numai și numai al oamenilor, se cuvine mai mult decît oricînd să luptăm cu toată dîrzenia ca pe întreaga noastră planetă să fie înfăptuită dezarmarea generală și în primul rînd dezarmarea racheto-nucleară.

În legătură cu acest obiectiv de însemnătate vitală s-a înscris la loc de frunte simpozionul internațional „Oamenii de știință și pacea", desfășurat la București în 1981 din inițiativa și sub înaltul patronaj al secretarului general al partidului nostru și președintele țării tovarășul Nicolae Ceaușescu. *Mesajul adresat participanților la acest simpozion și luările de cuvînt de la deschiderea celui de-al XVI-lea Congres Internațional de istorie a științei și a celui de-al II-lea Congres național de chimie au produs un puternic ecou în rîndul oamenilor de știință din lumea întreagă.*

AUTORII

---

[1] Cele mai bune cărți sînt acelea pe care cei care le citesc, cred că le-ar fi putut elabora (Despre spiritul geometric, p. 56).

1. ORGANISMELE VII ÎN LUMINA TEORIEI GENERALE A SISTEMELOR

La baza teoriei generale a sistemelor reprezentată prescurtat prin majusculele T.G.S. se află concepția, potrivit căreia întreaga materie se caracterizează prin organizare sistemică, adică atît materia nevie (neviul) cît și viețuitoarele (viul), cunoscute deocamdată numai pe Pămînt, sînt alcătuite din sisteme, între care se manifestă relații ierarhice.

S-ar părea că esența teoriei amintite ar fi fost intuită în urmă cu 25 de secole de filozoful chinez *Lao-Tzi*, autorul aforismului: *suma părților nu reprezintă întregul*. Cu alte cuvinte orice întreg ar reprezenta ceva mai mult decît suma părților, surplusul fiind determinat de interacția părților componente.

T.G.S. a fost elaborată de biologul *Ludwig von Bertalanffy* în lucrarea *Problems of Life* (Probleme ale vieții), apărută la New York în 1960, publicată în același oraș în 1968 sub numele de *General System Theory* și sub o formă îmbunătățită în limba franceză la Paris în 1973: *Théorie générale des systèmes*.

Chimistul belgian de origine rusă *Ilya Prigogine* (n. 1917), profesor de termodinamică chimică la Universitatea liberă de la Bruxelles și laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1977, bizuindu-se pe felul conexiunilor lor exterioare, a clasificat sistemele în două grupuri: *sisteme închise* și *sisteme deschise*.

Scanned with OKEN Scanner

1.1. SISTEME ÎNCHISE

Un sistem se numește închis, cînd conexiunea sa exterioară este doar energetică. De exemplu, apa dintr-un recipient ermetic închis constituie un exemplu de sistem închis, deoarece unicul schimb material, realizabil între sistemul respectiv și aerul înconjurător, este reprezentat de cedarea sau absorbția căldurii. Cînd aerul înconjurător este mai rece decît apa din recipientul amintit, aceasta cedează aerului o parte din energia termică, iar cînd aerul înconjurător este mai cald decît apa recipientului, aerul este cel care cedează apei o parte din energia sa termică pînă la realizarea echilibrului termic.

Sistemele închise tind din punct de vedere termodinamic spre acea stare, în care energia lor liberă devine minimă, iar entropia (gr. *entrope*, întoarcere, schimbare), S, este maximă.

Prin entropie se înțelege o mărime termodinamică de stare a sistemelor, a cărei valoare crește în transformarea ireversibilă a unui sistem izolat sau rămîne constantă într-o transformare reversibilă.

De conceptul de entropie, legat de starea de dezordine a unui sistem, ne putem da seama mai ușor prin intermediul unui exemplu din viața cotidiană. Astfel, comparînd elevii așezați în bănci în timpul unei ore de curs cu aceiași elevi care se joacă în timpul recreației, elevii în timpul orei de curs se caracterizează prin ordine, iar în recreație prin dezordine. Ținîndu-se seama de criteriul dezordinii, se poate afirma că elevii în recreație au o entropie mai mare decît a acelorași elevi în timpul orei de curs.

Procesele fizice și chimice se numesc *reversibile* cînd au loc în ambele sensuri și *ireversibile* cînd au loc într-un singur sens. Astfel de procese se datoresc tendinței sistemelor de a trece dintr-o stare bogată în energie și mai puțin stabilă în alta mai săracă în energie și mai stabilă sau dintr-o stare de ordine mai puțin probabilă în alta de dezordine mai probabilă.

Variația entropiei, ΔS, este egală cu zero ($\Delta S = 0$) în transformările reversibile și mai mică decît zero ($\Delta S < 0$) în cele ireversibile. Prin unificarea relațiilor precedente rezultă:

$$\Delta S \leqslant 0$$

Conceptul de entropie poate fi definit, referindu-ne și la unele exemple privind comportarea gazelor perfecte și a subsistemelor integrate în cristalele atomice, ionice și moleculare. Astfel, în timp ce atomii gazelor monoatomice (He, Ne, Ar, Kr, Xe și Rn) și moleculele celorlalte gaze în stare perfectă se deplasează dezordonat în toate direcțiile spațiului disponibil avînd entropie mare, atomii, ionii și moleculele din cristalele amintite pot efectua doar mișcări vibratorii în jurul unor poziții medii de echilibru, manifestînd entropie mică.

Starea de dezordine caracteristică gazelor în stare perfectă oglindește o probabilitate maximă și un maxim de energie, în timp ce starea de ordine a subsistemelor integrate în cristale reflectă o probabilitate minimă și un minim de energie.

Cînd între un sistem oarecare și sistemele din mediul înconjurător are loc un schimb de energie, cantitatea de energie cedată este totdeauna egală cu cea primită. Cu alte cuvinte energia nu poate fi nici creată și nici distrusă, ci numai transformată dintr-o formă în alta. Această frază reprezintă de fapt enunțarea principiului I al termodinamicii. Acest principiu ar putea fi enunțat și astfel: *energia totală a Universului rămîne constantă.*

Principiul al II-lea al termodinamicii, numit și principiul entropiei, a fost formulat de *Clausius*[1] și se enunță astfel: *entropia Universului crește.*

1.2. SISTEME DESCHISE

Un sistem este deschis cînd conexiunea sa exterioară este reprezentată atît de substanțe și energie cît și de informație. În grupul sistemelor deschise intră unele sisteme nevii și

[1] *Clausius, Rudolf Julius Emanuel* (1822—1888), matematician și fizician german, profesor la Universitățile din Zürich, Würzburg și Bonn. A definit conceptul de entropie și a dezvoltat teoria cinetică a gazelor.

Scanned with OKEN Scanner

toate viețuitoarele. Dintre sistemele deschise nevii menționăm atomii elementelor radioactive, radioizotopii etc.

1.2.1. Sisteme vii

Sistemele vii, cunoscute deocamdată numai pe planeta noastră, se numesc biosisteme (sisteme biologice, organisme vii, viețuitoare sau ființe).

Organismele vii fiind sisteme deschise, între acestea și mediul înconjurător se stabilește o stare de echilibru dinamic numită *steady state* (engl. stare aparent staționară).

Orice organism, datorită schimbului de substanțe, energie și informație cu mediul său de viață, este în fiecare clipă același și totuși altul. Un organism viu — potrivit concepției materialist-dialectice a filozofului grec *Heraclit* din Efes (c. 540 — c. 475 î.e.n.) — ar putea fi comparat cu albia unui rîu, de-a lungul căreia curg mereu alte cantități de apă.

Individul biologic reprezintă „unitatea elementară de existență și deci de organizare și reproducere a materiei vii"[1].

Organismele vii, caracterizîndu-se prin autoconservare și autoreproducere, consumă entropie cu semnul minus pentru a compensa creșterea entropiei datorată viețuirii și bineînțeles pentru a se putea menține la un nivel entropic staționar și îndeajuns de redus, entropia precedată de semnul (—) numindu-se entropie negativă sau *negentropie*. De aceea, odată cu creșterea dezordinii sau a ordinii se constată creșteri corespunzătoare ale entropiei și respectiv ale negentropiei.

Organismele vii, apropiindu-se inevitabil de moarte, își măresc entropia care devine maximă imediat după dispariția lor ca entități biologice. Mai amănunțit spus, organismele vii își mențin viața numai atît timp cît pot extrage din mediul înconjurător entropie negativă pe care o consumă.

---

[1] *Botnariuc, Nicolae, Concepția și metoda sistematică în biologia generală*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1976, p. 48.

Organismele vii, prin urmare, își conservă structura pînă la sfîrșitul existenței lor, micșorîndu-și entropia și compensînd astfel acțiunea dezorganizantă a factorilor din mediul înconjurător. Cu alte cuvinte organismele vii manifestă pe tot parcursul vieții lor un caracter *antientropic*.

Matematicianul *Norbert Wiener* (1896—1964), creatorul ciberneticii, referindu-se la lupta tuturor organismelor vii împotriva egalizării energetice, definea viața, afirmînd: „viața este un adevărat înot împotriva curentului termodinamic într-o Niagară de entropie crescîndă".

Organismele vii, potrivit concepției lui *Prigogine*, se află de-a lungul existenței lor într-o stare de *non-echilibru*, comportîndu-se ca niște sisteme reversibile, cărora li se aplică din punct de vedere termodinamic doar principiul conservării energiei.

Entropia sistemelor ireversibile rezultate după moartea organismelor vii crește, deoarece procesele de transformare a substanțelor și energiei au loc doar într-un singur sens. Microorganismele saprofage (gr. *sapròs*, putrezit și gr. *phageìn*, a mînca) îndeplinesc un rol esențial în descompunerea compușilor organici din organismele moarte. Prin urmare, în timp ce organismele vii — datorită caracterului lor antientropic — sînt tributare din punct de vedere termodinamic numai principiului conservării energiei, sistemelor ireversibile rezultate după moartea celor dintîi li se aplică din același punct de vedere ambele principii ale termodinamicii.

În orice organism viu există subsisteme care reprezintă *nivelurile de integrare ale viului*. De exemplu, în organismele animale superioare nivelurile amintite sînt reprezentate, în funcție de gradul lor de complexitate, atît de sisteme fără viață cît și de biosisteme. În grupul sistemelor fără viață intră: sisteme subatomice, atomi, ioni molecule și sisteme coloide, iar din grupul biosistemelor fac parte: celulele, țesuturile, organele, aparatele (respirator, digestiv etc.) și sistemele propriu-zise (nervos, osos etc.).

Pe cînd sistemele fără viață integrate în organismele vii sînt aproximativ aceleași — după cum dovedesc rezultatele analizei chimice a constituenților anorganici și organici —

Scanned with OKEN Scanner

biosistemele integrate, de exemplu, într-un organism pluricelular animal diferă radical de cele incluse într-unul vegetal.

Pe lîngă nivelurile de integrare există și *niveluri de organizare ale viului: nivelul individual* reprezentat de indivizi biologici, *nivelul populațional* sau *al speciei* constituit din populații și respectiv *specii* (grupuri de populații de același fel), *nivelul biocenotic* reprezentat de *biocenoze* (grupuri de populații formate din specii diferite), precum și *biosfera* alcătuită din totalitatea organismelor vii de pe Pămînt.

Nivelul individual al viului se caracterizează și prin ceea ce numim *trepte de dezvoltare*. Astfel, pe prima treaptă de dezvoltare se află *bacteriile* (gr. *bakterion*, bastonaș) și *cyanobacteriile* (numite în trecut alge albastre), pe altă treaptă mai înaltă *plantele* și *animalele monocelulare* și, în sfîrșit, pe ultima treaptă *organismele pluricelulare* începînd cu *plantele* și *animalele inferioare* și terminînd cu *animalele superioare* cu sistem nervos central (SNC). Ultimului grup îi aparține și omul care, fiind o ființă socială, se caracterizează atît prin gîndire și grai articulat cît și prin capacitatea de a făuri unelte pentru transformarea mediului înconjurător.

Scanned with OKEN Scanner

2. VITAMINE

Hrana organismului animal și uman trebuie să conțină proteine, glucide, lipide, săruri minerale și vitamine.

Eijkman[1] a denumit pentru prima oară vitaminele *factori alimentari accesorii* în 1897, iar *Hopkins*[2] a constatat că vitaminele A și D se află în lapte.

Termenul de vitamină (amină vitală) a fost introdus în limbajul chimiștilor și biochimiștilor de către biochimistul *Funk*[3] în 1911, datorită faptului că tiamina (aneurina), izolată din tărîțele de orez și capabilă să vindece polinevrita aviară, are o grupare aminică liberă.

---

[1] *Eijkman, Christiaan* (1858—1930), medic, bacteriolog și fiziolog olandez, profesor la Universitatea din Utrecht, a descoperit că păsările hrănite cu orez decorticat, se îmbolnăvesc de *polinevrită aviară*, boală similară celei umane numită *beri-beri* produsă de aceeași cauză. I s-a atribuit premiul *Nobel* pentru medicină și fiziologie în 1929.

[2] *Hopkins, Sir Frederik Gowland* (1861—1947), biochimist englez, profesor la Universitatea Cambridge, a descoperit aminoacizii esențiali și unele vitamine. A descoperit în colaborare cu W.M. *Flecker* rolul acidului lactic în contracția musculară. A izolat glutationul și triptofanul din țesuturile vii. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru medicină și fiziol ogie în 1921.

[3] *Funk, Casimir* (1884—1967) biochimist polonez stab lit în S.U.A., a cercetat domeniul nutriției și al vitaminelor, hormonii gonadotropi și acțiunea unor compuși esențiali existenți în parenchimul hepatic și a drojdiei de bere în tratamentul anemiei.

Vitaminele sînt biosintetizate numai de plante și microorganisme.

Organismul animal și uman procurîndu-și vitaminele necesare numai din hrană, fie ca atare fie sub formă de *provitamine*[1], originea acestor compuși organici este *exogenă*.

În funcție de origine care constituie un criteriu diferențial, vitaminele avînd origine *exogenă* se deosebesc radical de hormoni care iau naștere numai în organismele vii, avînd deci origine *endogenă*.

Cînd în organismul animal sau uman o vitamină oarecare lipsește parțial sau total, organismul respectiv suferă de *hipovitaminoză*, respectiv *avitaminoză*.

Rolul vitaminelor în organismul animal și uman poate fi determinat numai cu ajutorul unor teste biologice. În acest scop animalele de laborator sînt supuse unui regim alimentar complet, din care vitamina cercetată lipsește. Întreaga gamă a simptomelor caracteristice avitaminozelor este cercetată în mod sistematic, stabilindu-se astfel modul în care simptomele respective pot fi înlăturate cu ajutorul vitaminelor.

Cînd lipsesc simultan, în parte sau în întregime, mai multe vitamine din hrană, organismul se îmbolnăvește de *polihipovitaminoză* și respectiv *poliavitaminoză*.

După cantitatea de vitamină care lipsește, există mai multe *stadii* în evoluția aceleiași hipovitaminoze. Stadiile respective se manifestă în general prin simptome, ca de exemplu, lipsa poftei de mîncare, scăderea greutății corporale și oprirea creșterii. Menționăm că stagnarea dezvoltării organismului ar putea fi determinată și de alte cauze, cum sînt, de exemplu, lipsa unor săruri minerale, a compușilor, donatori de energie sau a unui aminoacid esențial.

Avitaminozele, spre deosebire de hipovitaminoze, se manifestă prin dereglări caracteristice fiecărei vitamine în

---

[1] Provitaminele sînt compuși organici care se transformă în organismul animal sau uman în vitamine corespunzătoare. De exemplu, β-carotenul (provitamina A_1) se transformă în organismul omului sub acțiunea carotenazei în vitamina A_1.

Scanned with OKEN Scanner

parte și, dacă nu se aplică de îndată vitaminoterapia corespunzătoare, organismul moare în scurtă vreme. Simptomele hipovitaminozelor și avitaminozelor dispar în scurt timp și organismul bolnav își revine la starea normală, dacă i se administrează vitamina ce-i lipsește.

Menționăm că nu totdeauna hipovitaminozele și avitaminozele se datoresc lipsei vitaminelor din alimentație. Apariția acestor boli poate fi determinată chiar și în cazul unui regim alimentar corespunzător, dacă în organismul respectiv, aflat în perioada sarcinii sau a unor boli contagioase, lipsește cantitatea necesară de vitamine sau asimilarea hranei este defectuoasă. În acest caz simptomele hipovitaminozelor și avitaminozelor se manifestă tot atît de intens, ca și cînd vitaminele ar lipsi parțial sau total din organism.

Hipervitaminoza determinată de excesul în organism al unei vitamine, ca de exemplu, vitamina D apare în urma administrării unor doze prea mari de preparate vitaminice. Astfel, dacă se administrează copiilor, de exemplu, doze crescute de calciferol (vitamină antirahitică), organismul acestora se îmbolnăvește de hipervitaminoza D care se manifestă prin depunere de ioni Ca^{2+} și PO_4^{3-} în pereții vaselor sanguine și în diverse organe, determinînd scleroza acestora.

Vitaminele se află în țesuturi animale și vegetale, din care au fost izolate prin extracție și purificate prin metode moderne de separare, cum este, de exemplu, metoda cromatografică[1].

---

[1] Metoda cromatografică (gr. *khròma-tos*, culoare + gr. *graphè*, descriere) este o metodă analitică de separare a componenților dintr-un amestec de substanțe lichide sau gazoase. Această metodă a fost creată de botanistul rus *Mihail Țvet* în 1906 cu prilejul separării unor substanțe colorate din frunze.

Cromatografia lichid-solid, de exemplu, reprezintă trecerea soluției care conține amestecul de substanțe printr-o coloană cromatografică umplută cu un adsorbant adecvat în stare pulverulentă (Al_2O_3, silicagel etc.). Amestecul este adsorbit cantitativ în partea de sus a coloanei, după care aceasta din urmă este developată. Developarea constă în trecerea prin coloană a unui solvent numit *eluant* care desoarbe

Scanned with OKEN Scanner

Chimiștii au confirmat prin sinteză structura vitaminelor descoperită inițial prin analiză chimică. Trecîndu-se de la sintezele vitaminelor efectuate la început în laborator la cele realizate la scară industrială în fabricile și uzinele chimice de profil, s-au putut obține cantități de vitamine tot mai mari și la un preț de cost din ce în ce mai avantajos.

Abundența vitaminelor de sinteză în comerț a permis folosirea lor ca medicamente mono- și polivitaminice, asociate cu diverși cationi (Ca^{2+}, Fe^{2+} etc.), atît în arsenalul terapeutic uman cît și în zootehnie și medicina veterinară.

Pentru precizarea relațiilor existente între structura chimică a vitaminelor și acțiunea lor fiziologică chimiștii au sintetizat și anumiți compuși similari cu atomi marcați (radioizotopi). Cu acest prilej s-au putut lămuri unele dintre mecanismele complexe prin care vitaminele acționează asupra organismului animal și uman.

Cele aproape 20 de vitamine cunoscute pînă în prezent se denumesc cu ajutorul cuvîntului vitamină urmat de una dintre majusculele alfabetului latin (A, B, C, D etc.), prin intermediul aceluiași cuvînt urmat de prefixul anti- și denumirea hipovitaminozei sau avitaminozei pe care o poate vindeca (vitamină antixeroftalmică, antiscorbutică, antirahitică etc.) sau cu ajutorul unor denumiri strîns legate de structura chimică (retinol, dehidroretinol, tiamină (aneurină) 6, 7-dimetil-9-D-ribitilizoaloxazină sau riboflavină etc).

Vitaminele, în funcție de solubilitatea lor în lipide și solvenți organici, precum și în apă, se clasifică în:

— vitamine *liposolubile* (A, D, E și K);

— vitamine *hidrosolubile* (vitaminele complexului B, vitamina C, vitaminele P și acidul lipoic).

(eluează) componentele. Acestea sînt adsorbite din nou în zonele următoare, procesul amintit repetîndu-se de nenumărate ori și componentele migrînd cu viteze diferite.

Cînd coloana adsorbantă este o foaie de hîrtie poroasă preparată în mod special sau un strat subțire de adsorbant fixat pe o placă de sticlă printr-un liant, metoda se numește *cromatografie pe hîrtie*, respectiv *cromatografie în strat subțire*.

2.1. VITAMINE LIPOSOLUBILE

2.1.1. Retinoli (vitamine A)

Se cunosc doi retinoli: retinolul (axeroftol sau vitamina A_1) și dehidroretinolul (dehidroaxeroftol sau vitamina A_2).

2.1.1.1. Retinol

Retinolul este un alcool primar nesaturat cu formula moleculară $C_{20}H_{29}OH$. Descoperit inițial în ficatul peștilor marini, există de asemenea în ficatul mamiferelor, precum și în proporții mai mici în lapte, unt și ouă. Această vitamină este biosintetizată — după cum s-a mai amintit în treacăt — din provitamina A_1, numită și β-caroten, $C_{40}H_{56}$, care este o *polienă* (hidrocarbură nesaturată), aflată cu precădere în *Daucus carota* (morcov).

Transformarea β-carotenului în retinol are loc prin scindarea sa oxidativă în peretele intestinului subțire sub acțiunea enzimei *carotenaza* (β-caroten-15-15′-dioxigenază), potrivit reacției globale:

$$C_{40}H_{56} \xrightarrow{2H_2O} 2\,C_{20}H_{29}OH$$

În realitate însă enzima amintită acționează în prezența oxigenului molecular O_2 la dubla legătură mediană din poziția C_{15}-C_{15}, a lanțului polienic, rezultînd inițial *retinal* (aldehida retinolului), conform reacției:

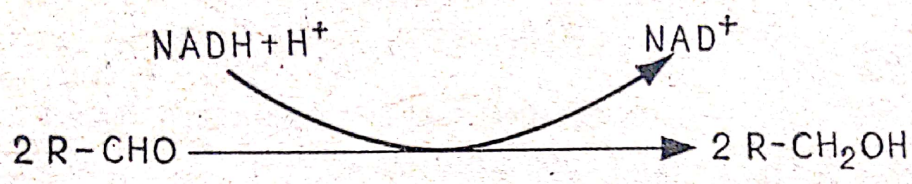
$$R{-}CH = CH{-}R + O_2 \xrightarrow{\text{carotenază}} 2R{-}HCO$$

Retinalul astfel format este redus în prezența enzimei numită alcool dehidrogenază, ADH, la retinol:

$$2R{-}CHO \xrightarrow{ADH} 2R{-}CH_2OH$$

Menționăm că alcool dehidrogenaza este o enzimă din grupul *oxidoreductazelor*, numită, conform nomenclaturii chimice actuale a E.C. (Enzyme Comission): *alcool:* NAD *oxidoreductază* (E.C.1.1.2.3) (v. Enzime).

Reducerea retinalului la retinol sub acțiunea alcool dehidrogenazei are loc în prezența *coenzimei* *N*icotinamid *A*denin *D*inucleotidului redus NADH + H^+ care, cedînd retinalului hidrogenul necesar, trece în Nicotinamid Adenin Dinucleotid oxidat NAD^+:



Retinolul, după absorbția sa în sînge, este depozitat mai ales în ficat și în lipidele de rezervă. Retinolii și provitaminele A (α - caroten, β-caroten și γ-caroten) se găsesc în plasma sanguină, concentrația retinolilor fiind cuprinsă între 17 și 100 mg/100 ml și a carotenilor între 0,1 și 1 mg/ 100 ml.

Organismul unui om sănătos de 70 kg are nevoie zilnic de 1 500 U.I.[1] retinol sau de 3 000 U.I. β-caroten.

Cînd cantitatea de β-caroten depășește rația amintită, tegumentele palmare și plantare se colorează în galben-roșu. Acest simptom numit *carotenodermie* sau *xantoză* (gr. *xanthòs* + gr. *òsis*, boală) este însoțit de obicei de *carotenemie* (prezența β-carotenului în sînge).

Retinolul în stare pură se prezintă sub formă de cristale galbene cu **p.t.** 63—64°C, iar în natură se găsește în cea mai mare parte ca acetat $CH_3—CO—O—C_{20}H_{29}$ sau ca palmitat $CH_3—(CH_2)_{14}—CO—O—C_{20}H_{29}$.

Retinolul este administrat în vitaminoterapie sub formă de tablete de acetat de retinol a 10 000 U.I., sub formă de soluție, pentru uz intern conținînd 30 000 U.I./ml acetat de retinol sau sub formă de fiole a 1 ml soluție uleioasă în care se află 300 000 U.I. din același ester.

În timp ce acetatul de retinol este liposolubil, numindu-se ca produs farmaceutic *arovit* (vogan), sub formă de palmitat este hidrosolubil și este cunoscut sub denumirea uzuală de *myvax*.

---

[1] U.I. (unitate internațională) de retinol reprezintă 0,344γ acetat de retinol, 0,300γ retinol sau 0,600γ β-caroten (1γ = 1 μg = 10^{-6}g).

2.1.1.2. Dehidroretinol.

Dehidroretinolul, conținînd o dublă legătură în plus față de retinol, are formula moleculară $C_{20}H_{27}OH$, fiind tot un alcool primar nesaturat. Prezența dehidroretinolului în uleiul izolat din ficatul peștilor de apă dulce a fost dovedită pe cale spectrografică.

Dehidroretinolul manifestă doar 40% din activitatea vitaminică a retinolului.

2.1.1.3. Rolul retinolilor în organismul omului și al unor animale domestice.

Retinolii îndeplinesc un rol deosebit de însemnat în organismul unor animale în desfășurarea unor procese fiziologice și biochimice de bază:

— protejînd epiteliile, măresc rezistența organismelor amintite la infecții, prevenind *keratinizarea* epidermei și mucoaselor;

— favorizează creșterea animalelor tinere;

— stimulează *eritropoieza* (hematopoieza, formarea globulelor roșii);

— determină funcționalitatea normală a aparatului genital (spermatogeneză, reproducție etc.) și a fotoreceptorilor retinieni.

Ținîndu-se seama de rolul multilateral al retinolilor, ne putem explica urmările hipovitaminozei și avitaminozei A. Astfel, hipovitaminoza A este însoțită de *parodontopatii* (leziuni inflamatorii ale *parodonțiului*). Parodontopatia în stadiul său final, numită *parodontoză*, este urmată de degenerarea parodonțiului și distrucție alveodentară. În această hipovitaminoză, datorită micșorării secreției unor glande *exocrine* (sebacee, sudoripare, lacrimale etc.), se produce *hiperkeratoza foliculară* care, atacînd foliculii pilosebacei, se manifestă prin uscarea și asprirea epidermei, urmate de formarea unor *ragade* (crăpături tegumentare ușor infectabile).

În condițiile aceleiași hipovitaminoze păsările își micșorează producția de ouă și greutatea corporală, iar bovinele și suinele mai ales se caracterizează prin reduceri masive ale fertilității și respectiv prin pierderi postnatale.

Scanned with OKEN Scanner

Avitaminoza A acută se manifestă prin *hemeralopie* (gr. *hèmera*, zi + gr. *alàos*, orb + gr. *op*, *òpsis*, vedere), numită și *cecitate* (lat. *cecitas-atis*, orbire) *diurnă*, caracterizată prin reducerea acuității vizuale în perioada crepusculară (trecerea de la zi la noapte). Găinile manifestînd aceeași avitaminoză, hemeralopia este denumită uzual *orbul găinilor*. Hemeralopia dispare imediat în urma administrării unor alimente bogate în provitamine A.

Avitaminoza A cronică este însoțită de *xeromă*, numită și *xeroftalmie* (gr. *xeròs*, uscat + gr. *ophtalmòs*, ochi), care determină uscarea conjunctivei, uscarea și distrucția corneei, după care bolnavii respectivi își pierd vederea. Într-un stadiu și mai înaintat al aceleiași vitaminoze cronice se produce *keratomalacia* (gr. *kèra*, *kèratos*, corr + gr. *malakìa*, înmuiere), denumită și *keratită xerotică*, în care, după înmuierea, sclerozarea și necrozarea corneei, bolnavii orbesc.

2.1.1.3.1. Procesul biochimic al vederii

Pigmentul vizual, numit *purpură retiniană*, *rodopsină* sau *11-cis-retinal-opsină* din celulele retiniene cu bastonașe[1] este descompus sub acțiunea luminii în opsină și *trans-trans-retinal*.

---

[1] Celulele retiniene cu bastonașe (cca. 15 milioane) asigură vederea crepusculară și nocturnă, iar celulele retiniene cu conuri (cca. 6 milioane) au rol determinant în vederea diurnă. Animalele văd bine sau deloc, în funcție de raportul dintre numărul celulelor cu bastonașe și al celor cu conuri. De exemplu, bufnița, cucuveaua, pisica, tigrul etc., având în retină un număr relativ mare de celule cu bastonașe în raport cu cel al celulelor cu conuri, văd pe întuneric, spre deosebire de găini și celelalte *păsări de zi* care nu văd practic deloc în condiții similare datorită numărului relativ mare al celulelor cu conuri în raport cu cel al celulelor cu bastonașe.

Omul vede de asemenea destul de slab pe întuneric, deoarece are prea puține celule cu bastonașe în *macula lutea* (lat. pata galbenă) și nici un fel de celulă de acest fel în *fovea centralis* (lat. groapa centrală) din retină.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă rodopsina celulelor cu bastonașe ale vertebratelor de uscat și acvatice se cunosc și alți pigmenți vizuali: *porfiropsina* celulelor cu bastonașe ale peștilor de apă dulce, precum și *iodopsina* și *cianopsina* celulelor cu conuri ale vertebratelor amintite.

În procesul transformării rodopsinei în opsină și trans-trans-retinal s-a constatat și existența altor pigmenți vizuali intermediari: *lumirodopsina* (roșie-portocalie) și *metarodopsina* (galbenă).

Menționăm că porfiropsina și cianopsina sînt compuși ai opsinei cu 11-*cis*-*dehidroretinal* (stereoizomer al dehidroretinalului), în timp ce iodopsina este, ca și rodopsina amintită mai sus, un compus al opsinei cu 11-cis-retinal.

În procesul biochimic al vederii un rol important este îndeplinit și de *scotopsină* (gr. *skotos*, întuneric) care, combinîndu-se cu 11-cis-retinal și respectiv 11-cis-dehidroretinal, formează încă două tipuri de purpură retiniană.

Rolul retinolului, dehidroretinolului și al derivaților acestora în procesul biochimic al vederii a fost descoperit de *Wald* [1] și colaboratorii săi. Cu acest prilej s-a dovedit experimental faptul că rodopsina se transformă sub influența luminii în lumirodopsină, aceasta în metarodopsină, iar ultima, la rîndul său, în opsină și trans-trans-retinal.

În figura 2.1 este reprezentat mecanismul enzimatic al hidrogenării trans-trans-retinalului la trans-trans-retinol cu ajutorul retinal reductazei și al coenzimei NADH + H^+, precum și mecanismul dehidrogenării 11-cis-retinolului la 11-cis-retinal datorită aceleiași reductaze și coenzimei NAD^+.

Reacțiile catalizate de enzimele și coenzimele amintite pot fi reprezentate astfel:

$$\text{trans-trans-retinal} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow[\text{reductază}]{\text{retinal}} \text{trans-trans-retinol} + NAD^+$$

[1] *Wald, George* (n. 1906), biochimist american, profesor la Universitatea *Harvard*, a efectuat cercetări în domeniul fotosensibilității retiniene sub acțiunea stimulilor fotonici. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru medicină și fiziologie în 1967.

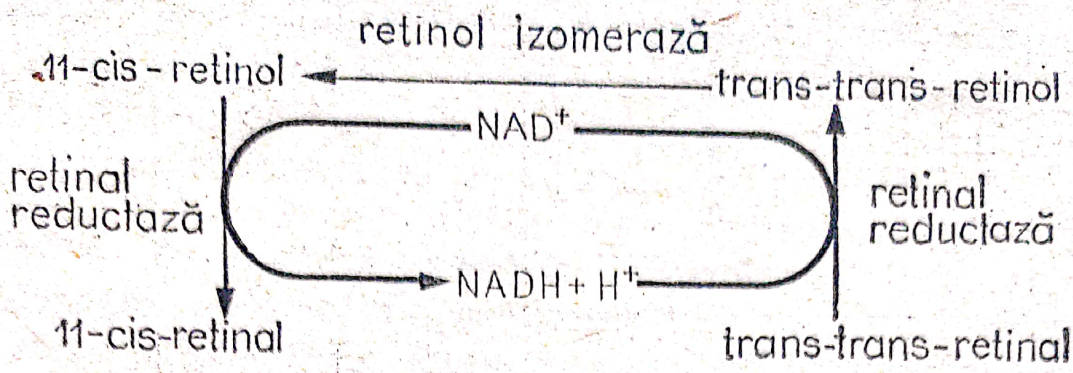


Fig. 2.1. Reprezentare schematică a transformării sub acțiunea luminii a rodopsinei în lumirodopsină, metarodopsină, opsină și trans-trans-retinal, precum și a refacerii rodopsinei prin combinarea la întuneric a opsinei cu 11 — cis-retinal.

$$\text{11-cis-retinol} + NAD^+ \xrightarrow[\text{reductază}]{\text{retinal}} \text{11-cis-retinal} + NADH + H^+$$

$$\text{trans-trans-retinol} \xrightarrow[\text{izomerază}]{\text{retinol}} \text{11-cis-retinol}$$

2.1.2. Calciferoli (Vitamine D)

Calciferolii există în natură în proporție mică, sub formă de provitamine D care derivă de la compușii numiți *steroli* (micosteroli, fitosteroli și zoosteroli).

Cele mai bogate surse de provitamine ale calciferolilor sînt: pielea, ficatul, gălbenușul de ou, laptele de vacă estival și cu precădere drojdia de bere și untura de pește (mai corect uleiul de pește).

Provitaminele calciferolilor se transformă la nivelul pielii sub acțiunea radiațiilor ultraviolete (*UV*) în calciferoli, care sînt depozitați în diferite țesuturi și organe sub formă de esteri ai unor acizi grași.

Menționăm că denumirea calciferolilor este oglindită de numele sterolilor care îndeplinesc rolul de provitamine D.

Numele provitaminelor și ale principalilor calciferoli reprezentați prin majusculele latine. D_2—D_6, sînt incluse în tabelul 2.1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.1

Provitamine D și calciferoli (vitamine D_2—D_6)

Provitamină	Formulă moleculară	Calciferol	Formulă moleculară
Ergosterol (provitamină D_2)	$C_{28}H_{43}OH$	Ergocalciferolul (calciferol, vitamină D_2)	$C_{28}H_{43}OH$
7-Dehidrocolesterol (provitamină D_3)	$C_{27}H_{43}OH$	Colecalciferol (vitamină D_3)	$C_{27}H_{43}OH$
22-Dihidroergosterol (provitamină D_4)	$C_{28}H_{45}OH$	Dihidroergocalciferol (vitamina D_4)	$C_{28}H_{45}OH$
7-Dehidrositosterol (provitamină D_5)	$C_{29}H_{47}OH$	Dehidrositocalciferol (vitamină D_5)	$C_{28}H_{47}OH$
7-Dehidrostigmasterol (provitamină D_6)	$C_{29}H_{45}OH$	Dehidrostigmacalciferol (vitamină D_6)	$C_{29}H_{45}OH$

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.1. Ergosterol

Ergosterolul, $C_{28}H_{43}OH$, este cel mai însemnat din grupul micosterolilor (steroli de origine fungică), numit și provitamină D_2. A fost transformată de *Windaus*[1] cu ajutorul radiațiilor *UV* în *ergocalciferol*, numit și *calciferol* (vitamină D_2) care, fiind un izomer al ergosterolului, are aceeași formulă moleculară.

2.1.2.2. 7-Dehidrocolesterol

7-Dehidrocolesterolul, $C_{27}H_{43}OH$, numit și provitamină D_3, se transformă prin iradiere cu radiații *UV* în *colecalciferol* (vitamină D_3) care, fiind izomeră cu 7-Dehidrocolesterolul, are aceeași formulă moleculară.

Menționăm faptul că forma activă a colecalciferolului este 1,25-Dihidroxi-Cole-Calciferolul (1,25-DHCC), format în două etape: în etapa inițială, în microzomii hepatocitelor, ia naștere din colecalciferol 25-*Hidroxicolecalciferol*, iar în etapa finală, printr-o nouă hidroxilare în mitocondriile celulelor renale la carbonul din poziția 1 a 25-Hidroxicolecalciferolului, rezultă 1,25-Dihidroxicolecalciferol.

1,25-DHCC ia naștere sub influența ionilor Ca^{2+} din sînge (calcemie), desfășurîndu-și activitatea ca hormon (v. Hormoni) în intestinul subțire, controlînd absorbția ionilor Ca^{2+} în nucleii celulari și acționînd asupra transcripției RNA mesager.

2.1.2.3. 22-Dihidroergosterol

22-Dihidroergosterolul, numit și provitamină D_4, se deosebește de ergosterol prin absența dublei legături de la C_{22}.

---

[1] *Windaus, Adolf Otto Reinhold* (1876—1959), chimist german, profesor la Universitatea din Göttingen, a cercetat sterolii, vitaminele și alcaloizii, izolînd și sintetizînd vitamina D_2. A cercetat de asemenea colchicina, histidina și histamina și a descoperit în colaborare cu H.O. *Wieland* structura colesterolului. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru chimie în 1928.

Provitamina D_4, $C_{28}H_{45}OH$, formează prin iradiere cu radiații *UV* vitamina D_4, numită mai ales *dihidroergocalciferol:*

$$C_{28}H_{45}OH \xrightarrow{UV} C_{28}H_{45}OH$$

Provitamina D_4 și dihidroergocalciferolul deși au aceeași formulă moleculară datorită izomeriei, totuși structura celei dintîi se deosebește de a celui din urmă, deoarece radicalul ($-CH_3$) de la C_{10} al provitaminei a fost înlocuit în cursul iradierii cu radiații *UV* printr-o grupare metilenică la același atom de carbon al dihidroergocalciferolului, ciclul B al acestuia rămînînd deschis.

2.1.2.4. 7-Dehidrositosterol

7-Dehidrositosterolul, $C_{29}H_{47}OH$, denumit și provitamină D_5, formează prin iradiere cu același fel de radiații *dehidrositocalciferol* (vitamină D_5):

$$C_{29}H_{47}OH \xrightarrow{UV} C_{29}H_{47}OH$$

Provitamina D_5 și dehidrositocalciferolul au aceeași formulă moleculară datorită izomeriei. Structura provitaminei D_5 este diferită însă de cea a dehidrositocalciferolului, deoarece în cursul iradierii cu radiații *UV* radicalul $-CH_3$ de la C_{10} al celei dintîi este înlocuit printr-o grupare metilenică în dehidrositocalciferol, ciclul B al acestuia rămînînd deschis.

2.1.2.5. 7-Dehidrostigmasterol

7-Dehidrostigmasterolul, $C_{29}H_{45}OH$, cunoscut mai ales sub numele de provitamină D_6, formează prin iradiere cu radiații *UV dehidrostigmacalciferol* (vitamină D_6):

$$C_{29}H_{45}OH \xrightarrow{UV} C_{29}H_{45}OH$$

7-Dehidrostigmasterolul și dehidrostigmacalciferolul au aceeași formulă moleculară din cauza izomeriei. Structura 7-dehidrostigmasterolului se deosebește însă de cea a dehidrostigmacalciferolului la C_{10} cu deschiderea ciclului B al acestuia, după cum s-a mai amintit în cazul celorlalți calciferoli.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă calciferolii incluși în tabelul 2.1 se cunoaște și vitamina D_7, izolată din unele plante și din ficatul anumitor pești care se deosebește de colecalciferol, avînd un metil și un hidroxil la C_{10} în locul grupării metilenice din colecalciferol, o grupare cetonică la C_7 și un maxim de absorbție (λmax) la 250 nm. De aceea vitamina D_7 se mai numește și cetona 250_3.

Vitamina antirahitică naturală, izolată din *uleiul de pește* extras din ficatul unor pești marini, ca de exemplu, *Gadus morrhua* și *Thynnus thynnus* se numește de obicei vitamină D.

Copiii bolnavi de rahitism se vindecă fie administrîndu-li-se ulei de pește *per os* (pe cale orală), fie făcîndu-li-se *helioterapie*. Copiii respectivi se vindecă și mai repede, dacă sînt iradiați cu radiații *UV* sau dacă alimentele bogate în grăsimi ale acestora sînt tratate cu aceleași radiații înainte de-a fi consumate. Pe baza acestor constatări experimentale s-a ajuns la concluzia că unele dintre provitaminele D există atît în piele, ca de exemplu, 7-dehidrocolesterolul cît și în alimentele amintite, partea nesaponificabilă a grăsimilor căpătînd prin iradiere cu radiații *UV* însușiri antirahitice.

W i n d a u s , observînd că spectrul de absorbție al colesterolului impurificat are un maxim de absorbție (λmax) la 280 nm, a intuit faptul că provitamina D, existentă în impuritățile colesterolului trebuie să aibă două duble legături conjugate. Deoarece singurul sterol cu două duble legături conjugate și cu λmax la 280 nm este ergosterolul, acest micosterol a fost considerat ca provitamină D.

Doza zilnică de vitamină D pentru copiii sănătoși este de 400—1 000 U.I., unitatea internațională de vitamină D_2, de exemplu, fiind echivalentă cu 0,025 γ ergocalciferol în stare pură.

În funcție de absența, acoperirea sau depășirea dozei zilnice de ergocalciferol de mai sus se poate vorbi de avitaminoză, hipovitaminoză și respectiv hipervitaminoză D.

Dintre calciferolii utilizați în terapeutica medicală menționăm: *sterogylul*, numit și ergocalciferol și colecalciferolul hidrosolubil.

Scanned with OKEN Scanner

Sterogylul injectabil se prezintă în fiole a 1 ml soluție uleioasă de ergocalciferol de 400 000 sau 600 000 U.I. iar sterogylul potabil în fiole a 3 ml soluție uleioasă de ergocalciferol de 600 000 U.I. Pentru uz intern se folosește și sub formă de picături o soluție uleioasă de ergocalciferol de 15 000 U.I./ml în flacoane de 10 ml.

Ergocalciferolul liposolubil favorizează: absorbția intestinală a ionilor Ca^{2+}, reabsorbția renală a fosfaților minerali, menținerea calcemiei și fosfatemiei la nivelul necesar formării și depunerii în oase a fosfatului de calciu, diminuarea eliminării fosfaților pe cale renală, creșterea solubilității fosfatului de calciu în plasma sanguină și contribuie la prevenirea și vindecarea rahitismului infantil, a spasmofiliei și a osteomalaciei.

Administrarea prelungită a unor doze mari de sterogyl (100 000—200 000 U.I./zi) produce hipervitaminoză D care se manifestă prin simptomele următoare: decalcifiere a oaselor, hipercalcemie, calculoză renală, anorexie, vomă, diaree, poliurie, sudorație, sete, epuizare fizică, pierdere în greutate etc.

Colecalciferolul hidrosolubil se prezintă în fiole a 2 ml soluție apoasă injectabilă, în care se află 600 000 U.I./ml colecalciferol.

2.1.3. Tocoferoli (vitamine E)

Tocoferolii (gr. *tòkos*, progenitură + gr. fèro, duc), numiți în trecut vitamine E (ale fertilității sau antisterilității), se află în plante, cu precădere în frunzele verzi și în germenii cerealelor (porumb, grîu etc.). Astfel de compuși se acumulează în țesuturi și organe animale (mușchi, ficat, rinichi, glande suprarenale etc.).

Se cunosc patru tocoferoli: *α-tocoferolul*, $C_{29}H_{50}O_2$, β-tocoferolul și γ-tocoferolul care, fiind izomeri au aceeași formulă moleculară $C_{28}H_{48}O_2$, precum și δ-tocoferolul, $C_{27}H_{46}O_2$.

Activitatea vitaminică scade de la α-tocoferol la δ-tocoferol. Astfel, în timp ce activitatea vitaminică a α-tocofero-

lolui este maximă (100%), a β-tocoferolului este mai mică (25—40%), a γ-tocoferolului este și mai mică (8—19%), iar a δ-tocoferolului este minimă (1%).

Tocoferolii au caracter puternic antioxidant. Capacitatea lor antioxidantă variază invers proporțional cu activitatea vitaminică. Astfel, în timp ce α-tocoferolul este un antioxidant slab, δ-tocoferolul este un antioxidant puternic. δ-, γ și β-tocoferolii, fiind cei mai antioxidanți dintre compușii amintiți, protejează în aceeași ordine oxidarea lipidelor și a retinolilor din organism.

În terapeutica medicală se folosește acetatul de α-tocoferol sub denumirea uzuală de *ephinal* sau *evion* în doze de 30—500 mg/zi.

Unitatea internațională de α-tocoferol reprezintă 1 mg acetat de α-tocoferol sintetic în stare pură.

La administrarea pe cale orală a unei unități internaționale de acetat de α-tocoferol resorbția foetusului unei femele de șobolan poate fi evitată, dacă bineînțeles, α-tocoferolul lipsește din organismul acesteia.

Acetatul de α-tocoferol poate fi administrat și sub formă de *drajeuri* a 30 mg, *capsule gelatinoase* a 30 mg sau 100 mg, precum și sub formă de *fiole* a 1 ml soluție uleioasă injectabilă intramuscular, în care se află 10 mg, 30 mg sau 300 mg din esterul amintit mai sus.

Dintre principalele afecțiuni în care se administrează acetat de α-tocoferol menționăm: sterilitatea, tulburările funcționale și trofice determinate de menopauză și andropauză, distrofiile musculare, tromboflebitele, ulcerele varicoase etc.

2.1.4. Menaftone (Vitamine K)

Menaftonele conțin în molecula lor un ciclu *paranaftochinonic* disubstituit, avînd un radical $-CH_3$ la C_2 și unul alifatic $-R$ la C_3. Această structură conferă moleculelor menaftonelor capacitatea de a coagula sîngele. Cînd menaftonele, numite în mod global vitamine K, lipsesc din organismul mamiferelor, se manifestă numeroase hemoragii în piele,

mucoase și țesuturi, periclitînd grav viața organismelor respective.

D a m[1], experimentînd în 1929 pe pui de găină, a observat că hemoragiile la care ne-am referit mai sus, dispăreau, dacă puilor respectivi li se administrau în alimentație frunze verzi de lucernă, spanac etc. Compusul dotat cu însușiri antihemoragice a fost denumit vitamină K de la cuvîntul danez *Koagulationsvitamin* (vitamină a coagulării).

K a r r e r[2] și D o i s y[3], izolînd în 1939 în mod independent din plantele de mai sus vitamina descoperită de D a m, au numit-o „factor antihemoragic", fiind aceeași cu vitamina K_1 de mai tîrziu, iar M c K e e, D o i s y ș.a. au izolat tot în 1939 din făina de pește alterată vitaminele K_2 de origine bacteriană.

Activitate antihemoragică asemănătoare vitaminei K_1 manifestă și alți compuși similari, ca de exemplu, *ftiocolul*, existent în capsulele bacililor *K o c h* (ai tuberculozei), precum și vitaminele antihemoragice K_3, K_5 și K_6

---

[1] *D a m, H e n r i k C a r l* (1895—1975), biochimist danez, profesor la Universitatea din Copenhaga, a descoperit în 1934 vitamina K, a participat în 1939 la izolarea în stare pură a acesteia și s-a remarcat prin cercetările efectuate în biochimia alimentară. I s-a decernat premiul *N o b e l* pentru fiziologie și medicină în 1943.

[2] *K a r r e r, P a u l* (1889—1971), chimist elvețian, profesor la Universitatea din Zürich, a efectuat cercetări asupra alcaloizilor, glucidelor și taninurilor, izolînd în 1939 independent de *D o i s y* vitamina K_1. A stabilit structura vitaminelor A, B_2 și E și a studiat vitamina B_{12}. I s-a conferit premiul *N o b e l* pentru chimie în 1937.

[3] *D o i s y, E d w a r d A d a l b e r t* (n. 1893), biochimist american, profesor la Universitatea St. Louis (Missouri), a izolat în 1929 oestrona în mod independent de A.F.J. *B u t e n a n d t* și a determinat structura acesteia. A efectuat cercetări referitoare la activitatea fiziologică a hormonilor estrogeni, sistemele tampon din sînge și la insulină.

I s-a acordat premiul *N o b e l* pentru fiziologie și medicină în 1943.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.4.1. Menaftone naturale

Menaftonele naturale sînt liposolubile.

2.1.4.1.1. Filochinonă (Vitamină K_1)

Filochinona, $C_{31}H_{46}O$, numită în trecut vitamină K_1, există în proporții relativ mari în plante verzi, ca de exemplu în spanac, precum și în organismul mamiferelor unde este biosintetizată de flora bacteriană intestinală.

Filochinona conține în moleculă ciclul paranaftochinoic disubstituit, amintit mai înainte, avînd la C_2 un radical $-CH_3$ și la C_3 radicalul $-R = -CH_2-CH = \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}} - (CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}})_3-CH_3$, numit *fitil*, al alcoolului nesaturat, cunoscut sub numele de *fitol*, $C_{20}H_{40}O_2$.

Filochinona este un ulei vîscos, de culoare galbenă, solubil în lipide și în solvenții acestora.

După cum s-a constatat relativ recent, filochinona participă activ la biosinteza unor compuși esențiali în procesul coagulării sîngelui. Astfel, *trombotropina*, sub acțiunea enzimei numită *protrombokinază* formează o altă enzimă, cunoscută sub numele de *trombokinază* care, în prezența ionilor Ca^{2+}, dă cu *protrombina trombină*. Aceasta din urmă acționînd asupra *fibrinogenului* din sînge, ia naștere *fibrina* care este insolubilă în apă:

$$\text{trombotropină} \xrightarrow{\text{protrombokinază}} \text{trombokinază}$$

$$\text{protrombină} \xrightarrow[Ca^{2+}]{\text{trombokinază}} \text{trombină}$$

$$\text{trombină} + \text{fibrinogen} \longrightarrow \text{fibrină}$$

2.1.4.1.2. Farnochinone (Vitamine K_2)

Farnochinonele conțin în molecula lor același ciclu paranaftochinonic disubstituit, avînd la C_2 un radical $-CH_3$ și

la C_3 radicalul $-R = (CH_2-CH = \underset{\underset{CH_3}{|}}{C}-CH_2)_n -H$ în care

$n = 6-9$

2.1.4.2. Menaftone sintetice

Menaftonele sintetice sînt hidrosolubile.

În grupul menaftonelor sintetice intră *menadiona* (vitamina K_3), asemănătoare filochinonei, precum și vitaminele antihemoragice K_5 și K_6.

2.1.4.2.1. Menadionă (Vitamina K_3)

Menadiona conține în molecula sa același ciclu paranaftochinonic, avînd un radical $-CH_3$ la C_2. Datorită structurii sale menadiona manifestă aceleași însușiri antihemoragice ca și filochinona. Menționăm că menadiona în stare pură este cristalină (**p.t** = 106°C) și se dizolvă în lipide, precum și în solvenții acestora. Se cunosc însă și derivați ai menadionei solubili în apă care, datorită acestui fapt, pot fi administrați atît pe cale orală cît și parenterală, ca de exemplu: *vicosolul*, numit și *hykinon*, precum și *sinkaivitul*.

2.1.4.2.2. Vitamina K_5

Vitamina K_5 este monoclorhidrat de 2-**metil**-4-**aminonaftalină.** Fiind hidrosolubilă și formînd, prin metabolizare în organism, menadionă, manifestă însușirea de a coagula sîngele.

2.1.4.2.3. Vitamina K_6

Vitamina K_6 este diclorhidrat de 2-**metil**-1, 4-**diaminonaftalină.**

2.1.4.3. Antimenaftone (Antivitamine K)

Cercetătorii din domeniul vitaminologiei, numiți de obicei vitaminologi, au obținut pe cale sintetică pe lîngă vitamine cu anumite însușiri și **antivitamine.**

Antivitaminele deși sînt *izosteri* (gr. *isos*, același + gr. *stereòs*, spațiu) ai vitaminelor, adică au structuri spațiale analoage, totuși au proprietăți antagoniste, producînd simpto-

mele hipo- și avitaminozelor și anihilînd parțial sau integral acțiunea vitaminelor cu același nume.

Din grupul antivitaminelor fac parte *sulfonamidele*, *antibioticele* și unele enzime. Astfel, cea mai simplă dintre sulfonamide, ca de exemplu, *paraaminobenzensulfonamida*, PABS, izoster al *acidului paraaminobenzoic* PAB, numit și *vitamină H' a vieții bacteriilor*, manifestînd însușiri antagoniste, antibacteriene, se comportă ca antivitamină H'. De aceea PABS se numește de obicei *antivitamina H' a vieții bacteriilor*. În mod analog, enzima numită *ascorbază*, acționînd împotriva *acidului ascorbic* cunoscut mai ales sub numele de *vitamină C*, se mai numește *antivitamină C*, iar *tiaminaza*, anihilînd acțiunea vitaminei B_1, mai poartă numele de *antivitamină* B_1.

Mecanismul de acțiune al antivitaminelor poate fi explicat prin ceea ce numim *inhibiție competitivă*, în cursul căreia acestea blochează vitaminele ce îndeplinesc rolul factorilor coenzimatici în reacțiile catalizate de enzime.

2.1.4.3.1. Noțiuni sumare despre unii anticoagulanți ai sîngelui.

Însușirea substanțelor cunoscute sub numele de *anticoagulanți ai sîngelui* de a-l menține ca atare în stare conservată a fost cunoscută și aplicată de oameni din timpuri imemorabile în medicină și chirurgie. În acest sens merită să fie semnalată acțiunea anticoagulantă a unor toxine animale, ca de exemplu, toxina din glandele salivare ale lipitorilor *Hirudo medicinalis* și *Hirudo troctina* aparținînd genului *Hirudinea*, anticoagulantul respectiv numindu-se *hirudină*.

Hirudina a fost folosită împotriva formării în lumenul vaselor sanguine a ceea ce medicii denumesc *embol*[1] (lat. *embolus*, material obstruant), care astupă lumenul respectiv, oprind circulația normală a sîngelui. De aceea astuparea bruscă a unui lumen vascular printr-un material transportat de torentul circulator fără să aparțină constituției fizice

[1] Embolul poate fi un *trombi* (gr. *thrombos*, cheag de sînge) mobilizat, un fragment tisular, picături de grăsime, paraziți, bule de aer etc.

mele hipo- și avitaminozelor și anihilînd parțial sau integral acțiunea vitaminelor cu același nume.

Din grupul antivitaminelor fac parte *sulfonamidele*, *antibioticele* și unele enzime. Astfel, cea mai simplă dintre sulfonamide, ca de exemplu, *paraaminobenzensulfonamida*, PABS, izoster al *acidului paraaminobenzoic* PAB, numit și *vitamină H' a vieții bacteriilor*, manifestînd însușiri antagoniste, antibacteriene, se comportă ca antivitamină H'. De aceea PABS se numește de obicei *antivitamina H' a vieții bacteriilor*. În mod analog, enzima numită *ascorbază*, acționînd împotriva *acidului ascorbic* cunoscut mai ales sub numele de *vitamină* C, se mai numește *antivitamină* C, iar *tiaminaza*, anihilînd acțiunea vitaminei B_1, mai poartă numele de *anticitamină* B_1.

Mecanismul de acțiune al antivitaminelor poate fi explicat prin ceea ce numim *inhibiție competitivă*, în cursul căreia acestea blochează vitaminele ce îndeplinesc rolul factorilor coenzimatici în reacțiile catalizate de enzime.

2.1.4.3.1. Noțiuni sumare despre unii anticoagulanți ai sîngelui.

Însușirea substanțelor cunoscute sub numele de *anticoagulanți ai sîngelui* de a-l menține ca atare în stare conservată a fost cunoscută și aplicată de oameni din timpuri imemorabile în medicină și chirurgie. În acest sens merită să fie semnalată acțiunea anticoagulantă a unor toxine animale, ca de exemplu, toxina din glandele salivare ale lipitorilor *Hirudo medicinalis* și *Hirudo troctina* aparținînd genului *Hirudinea*, anticoagulantul respectiv numindu-se *hirudină*.

Hirudina a fost folosită împotriva formării în lumenul vaselor sanguine a ceea ce medicii denumesc *embol*[1] (lat. *embolus*, material obstruant), care astupă lumenul respectiv, oprind circulația normală a sîngelui. De aceea astuparea bruscă a unui lumen vascular printr-un material transportat de torentul circulator fără să aparțină constituției fizice

[1] Embolul poate fi un *trombi* (gr. *thrombos*, cheag de sînge) mobilizat, un fragment tisular, picături de grăsime, paraziți, bule de aer etc.

anihilînd acțiunea vitaminei B_1, mai poartă numele de *anti-vitamină* B_1.

Mecanismul de acțiune al antivitaminelor poate fi explicat prin ceea ce numim *inhibiție competitivă*, în cursul căreia acestea blochează vitaminele ce îndeplinesc rolul factorilor coenzimatici în reacțiile catalizate de enzime.

2.1.4.3.1. Noțiuni sumare despre unii anticoagulanți ai sîngelui.

Însușirea substanțelor cunoscute sub numele de *anticoagulanți ai sîngelui* de a-l menține ca atare în stare conservată a fost cunoscută și aplicată de oameni din timpuri imemorabile în medicină și chirurgie. În acest sens merită să fie semnalată acțiunea anticoagulantă a unor toxine animale, ca de exemplu, toxina din glandele salivare ale lipitorilor *Hirudo medicinalis* și *Hirudo troctina* aparținînd genului *Hirudinea*, anticoagulantul respectiv numindu-se *hirudină*.

Hirudina a fost folosită împotriva formării în lumenul vaselor sanguine a ceea ce medicii denumesc *embol*[1] (lat. *embolus*, material obstruant), care astupă lumenul respectiv, oprind circulația normală a sîngelui. De aceea astuparea bruscă a unui lumen vascular printr-un material transportat de torentul circulator fără să aparțină constituției fizice

[1] Embolul poate fi un *tromb* (gr. *thrombos*, cheag de sînge) mobilizat, un fragment tisular, picături de grăsime, paraziți, bule de aer etc.

normale a sîngelui sau a limfei se numește *embolie*. În funcție de natura materialului obstruant, embolia poate fi: *microbiană* (bacteriană), *gazoasă* (aeriană), *grasă*, *parazitară* etc., iar în funcție de felul vasului poate fi *capilară*, *venoasă* și *arterială*.

Cînd în interiorul unui vas sanguin există anumite leziuni endoteliale, cînd viteza sîngelui în vasul respectiv se micșorează sau cînd se produc modificări în compoziția acestuia, procesul coagulării intravasculare poartă numele de *tromboză* de la trombul format care aderă la peretele vasului.

Cel mai cunoscut anticoagulant natural al sîngelui este însă *heparina* (gr. *hepar*, ficat), adică *sarea de sodiu a acidului mucoitinpolisulfuric*, existentă în majoritatea țesuturilor mamiferelor, cu precădere în granulațiile *mastocitelor* (germ. *Mast*, hrană + gr. *kýtos*, celulă) din țesutul conjunctiv. Această sare a început să fie utilizată abia din 1937, administrîndu-se pe cale intravenoasă în tratamentul trombozelor, tromboflebitelor și în chirurgia cardiovasculară. Menționăm că acțiunea heparinei este imediată dar de scurtă durată.

Calciparina, adică sarea de calciu a *acidului mucoitinpolisulfuric*, este injectată subcutan, acțiunea sa anticoagulantă față de sînge, avînd o durată de aproximativ 12 ore.

Pentru efectuarea anumitor analize de sînge este necesar ca acesta să fie conservat ca atare *in vitro*. În acest scop recoltarea sîngelui trebuie efectuată pe *oxalat de sodiu* sau pe *citrat de sodiu*, care inhibă biosinteza protrombinei în ficat.

Este cunoscut faptul că, pe lîngă anticoagulanții naturali amintiți mai sus, se folosesc și anticoagulanți sintetici, care reprezintă laolaltă antivitaminele K: *dicumarolul*, *pelentanul* și *trombostopul*.

2.1.4.3.1.1. Dicumarol

Dicumarolul, numit și *bishidroxicumarină* sau bis (4-hidroxicumarinil-3)-metan are formula moleculară $C_{19}H_{12}O_6$ și ia naștere în unele plante, ca de exemplu: *sulfina* (Melilotus officinalis) și *viţelarul* (Anthroxanthum odoratum), datorită unor ciuperci care, parazitîndu-le, acționează asupra

formei enolice a 4-hidroxicumarinei $C_9H_6O_3$ din plantele amintite în prezența aldehidei formice:

$$2\ C_9H_6O_3 \xrightarrow{CH_2O} C_{19}H_{12}O_6 + H_2O$$

Acțiunea anticoagulantă a dicumarolului a fost observată în mod cu totul întîmplător abia în jurul anului 1922 în regiunile în care cornutele care consumau nutreț conservat alcătuit din sulfină, trifoi etc. mureau din cauza celor mai inofensive zgîrieturi în urma marilor hemoragii declanșate de dicumarolul biosintetizat pe parcurs.

2.1.4.3.1.2. Pelentan

Pelentanul, numit și *biscumacetat de etil* sau bis-(4-hidroxicumarinil-3)-acetat de etil, are formula moleculară $C_{12}H_{14}O_8$ și se comportă tot ca o antinaftonă. Deoarece acționează mai rapid și se elimină mai ușor decît dicumarolul din organismul în care a fost injectat, pelentanul este folosit în mod preferențial față de anticoagulantul sanguin precedent.

2.1.4.3.1.3. Trombostop

Trombostopul, numit și 3-(α-acetonil-*p*-nitrobenzil)-4-hidroxicumarină) sau *sintron* are formula moleculară $C_{19}H_{15}O_6$ și este de asemenea o antinaftonă. Acționînd numai *in vivo*, trombostopul are o perioadă de latență de 24—48 de ore. Acest anticoagulant sanguin se folosește cu bune rezultate în profilaxia emboliilor și a trombozelor cerebrale, în tromboflebita acută, precum și în chirurgia cardiovasculară după înlocuirea valvelor bolnave cu altele artificiale sau biologice.

2.1.5. Acizi grași esențiali („Vitamine F“)

Pentru funcționarea normală a organismului uman este absolut necesară prezența unor acizi grași nesaturați, cunoscuți de obicei sub numele de *acizi grași esențiali* sau „Vitamine F“.

În grupul acestor acizi intră: *acidul linolic*, $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$, *aci-*

dul linolenic, $CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ și *acidul arahidonic*, $CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_2-COOH$.

Acești acizi, existenți în uleiurile vegetale, intervin în metabolismul lipidelor, evaluarea dozelor zilnice fiind încă aproximativă. Nu se poate vorbi de o hipovitaminoză F la om, însă anumite leziuni tegumentare pot fi ameliorate cu ajutorul acizilor amintiți mai sus. Acestor acizi le revine și rolul de a asigura dezvoltarea normală a organismului uman și de a menține la valori normale *colesterolemia* (concentrația colesterolului din sînge).

Hipercolesterolemia anunță un început de ateroscleroză, caracterizată prin degenerescența lipidică a ceea ce se numește *intimă arterială* și, în general, prin îngroșarea pereților arterelor.

Acizii grași esențiali mai ales din uleiul de porumb contribuie la eliminarea colesterolului din organism, între metabolismul colesterolului și al acidului linolic manifestîndu-se o strînsă corelație.

Uleiurile vegetale, formînd în organism *sitosterol*, sînt preferabile uleiurilor animale care determină producerea colesterolului.

2.2. VITAMINE HIDROSOLUBILE

Din grupul vitaminelor hidrosolubile fac parte vitaminele „complexului B", *acidul ascorbic* și *bioflavonoidele*.

Spre deosebire de vitaminele liposolubile care, fiind *termolabile*, nu pot fi stocate în țesuturi, vitaminele hidrosolubile fiind, în general, *termostabile*, se acumulează ca substanțe de rezervă.

2.2.1. Vitamine ale „complexului B"

Din „complexul B" au fost identificate pînă în prezent următoarele vitamine hidrosolubile: *vitamina* B_1 (clorhidrat de aneurină sau de tiamină), *vitamina* B_2 (lactoflavină sau riboflavină), *vitamina* B_3 (vitamină PP, vitamină pelagro-

preventivă, nicotinamidă sau niacină), *vitamina* B_4 (adenină), *vitamina* B_5 (acid pantotenic), *vitamina* B_6 (piridoxină, adermină), *vitamina* B_8 (vitamină H, biotină), *vitamina* B_9 (acid folic), *vitamine* B_{12} (corinoide), *vitamina* B_{15} (acid pangamic), *vitamina* H' (vitamină a vieții bacteriilor, acid *p*-aminobenzoic, PAB), *mezoinozitolul* și *colina*.

Vitaminelor hidrosolubile incluse în „complexul B" le sînt comune următoarele însușiri caracteristice:

— sînt constituenți naturali existenți în drojdia de bere, cereale și ficat;

— sînt factori de creștere pentru bacterii, ciuperci și mucegaiuri;

— îndeplinesc rolul de activatori sub numele de *cofactori enzimatici* în cadrul proceselor cu același nume;

— majoritatea vitaminelor amintite se utilizează ca medicamente.

2.2.1.1. Vitamina B_1

Vitamina B_1, numită și *clorhidrat de aneurină* sau *de tiamină*, este biosintetizată de bacterii și plante și are formula moleculară $C_{12}H_{18}Cl_2ON_4S$. Clorhidratul de aneurină se află în proporția cea mai mare (aproximativ 8 000γ/100 g) în drojdia de bere. Se găsește de asemenea în tărîțele și embrionii de cereale, precum și în frunzele verzi (circa 75γ/100 g).

Vitamina B_1 condiționînd prin prezența sa funcționarea normală a sistemului nervos, denumirea de clorhidrat de aneurină este pe deplin îndreptățită.

În timp ce la om hipovitaminoza B_1 se manifestă prin oboseală, anorexie și tulburări gastrointestinale, avitaminoza B_1, numită și polinevrită umană sau beri-beri, se caracterizează prin paralizii și tulburări ale aparatului cardiovascular urmate de moarte.

Vitamina B_1 existînd și în coaja de orez, avitaminoza respectivă era frecvent întîlnită în trecut în țările unde locuitorii consumau orezul decorticat adică fără coajă. *E i j k m a n* descoperise în 1897 — după cum s-a mai amintit — că și păsările alimentate cu orez decojit se îmbolnăveau de aceeași avitaminoză denumită de el polinevrită aviară.

Prin administrarea vitaminei B_1 se produce dispariția efectelor și vindecarea organismelor bolnave de beri-beri sau de polinevrită aviară.

Abderhalden[1], alimentînd porumbei suferinzi de avitaminoză B_1 cu clorhidrat de *2-metil—4—amino—5—clorometil—pirimidină* și *4—metil—5—hidroxietil—tiazol*, a constatat vindecarea păsărilor bolnave, deoarece în organismul acestora avusese loc biosinteza clorhidratului de aneurină din compușii amintiți mai înainte.

Cantitatea de vitamină B_1 necesară zilnic unui om sănătos de 70 kg este de 1—3 mg/zi. Cînd însă omul respectiv suferă de avitaminoză B_1 acută, organismul acestuia are nevoie de 10—50 mg/zi pentru a se vindeca.

Vitamina B_1 este utilizată în terapeutica medicală sub numele de *thiaminum hydrochloricum (betaxin, betabion, benerva* etc.) în beri-beri, hipovitaminoză B_1, febră prelungită, hipertiroidism, nevrite și polinevrite, nevralgii, zona zoster, hepatite, dureri reumatice, diabet zaharat și alcoolism.

Vitamina B_1 în soluție este incompatibilă cu benzilpenicilina sau cu vitamina B_2 (riboflavină), iar cînd este introdusă în organism pe cale parenterală, poate produce ceea ce se numește *șoc tiaminic*, care în marea majoritate a cazurilor este mortal.

Antivitaminele B_1 sînt: *neopiritiamina* și *vitamidozidul* care, în locul componentei tiazolice și a ionului Cl^- din molecula clorhidratului de aneurină, conțin o componentă pirimidinică și ionul Br^-, respectiv o componentă imidazolică și ionul X^-.

2.2.1.2. Vitamina B_2

Vitamina B_2, numită și *riboflavină*, *lactoflavină* sau *6, 7—dimetil—9—D—ribitilizoaloxazină*, are formula moleculară $C_{17}H_{20}O_6N_4$, fiind biosintetizată de plante și mai ales de drojdia de bere.

---

[1] *Abderhalden, Emil* (1877—1950), biochimist, fiziolog și medic, profesor la Universitățile din Berlin, Halle și Zürich, a efectuat cercetări în domeniul proteinelor și hormonilor.

Scanned with OKEN Scanner

Riboflavina poate fi extrasă și din ficat, rinichi, cord, lapte, ouă, pești, morcovi, spanac, lăptuci, unde este stocată. Această vitamină îndeplinește un rol însemnat în oxidările intracelulare și în absorbția glucidelor în intestin, nevoile zilnice fiind în jur de 2 mg.

Avitaminoza B_2 (ariboflavinoză) prin carență de aport este foarte rară la om, rezultînd numai în cazul unei absorbții intestinale defectuoase determinată de tulburări digestive, manifestîndu-se prin ceea ce numim *cheilită* (inflamarea buzelor), *glosită* (inflamarea limbii), reducere a acuității vizuale și prin tulburări cutanate (acnee a pleoapelor și a urechilor).

Menționăm că însușiri ale riboflavinei manifestă și *extractele flavinice* (lat. *flavus*, galben) care sînt de mai multe feluri, în funcție de originea lui: *verdoflavina* din lucernă, orz încolțit, mușchi etc. *lactoflavina* din lapte, *ovoflavina* din ouă, *hepatoflavina* din ficat și *uroflavina* din rinichi.

Riboflavina prin reducere dă *dihidroriboflavină*, $C_{17}H_{22}O_6N_4$, care este incoloră, dihidroriboflavina redevenind riboflavină prin dehidrogenare:

$$C_{17}H_{20}O_6N_4 \underset{-\,2H^+\ -\,2e^-}{\overset{+\,2H^+\ +\,2e^-}{\rightleftharpoons}} C_{17}H_{22}O_6N_4$$

Sub acțiunea radiațiilor *UV* riboflavina în mediu acid pierde radicalul D-ribitil de la N_9, dînd 6, 7—*dimetil—izoaloxazină* (lumicrom), iar în mediu bazic formînd 6, 7, 9—*trimetil—izoaloxazină* (lumiflavină):

$$2\ C_{17}H_{20}O_6N_4 \longrightarrow \begin{cases} \xrightarrow[[H_3O^+]]{h\nu} C_{12}H_{10}O_2N_4 \\ \xrightarrow[[HO^-]]{h\nu} C_{13}H_{12}O_2N_4 \end{cases}$$

ambii derivați nemaiavînd însușirile riboflavinei.

Scanned with OKEN Scanner

Antivitaminele B_2 pot fi obținute prin înlocuirea radicalilor metil din pozițiile 6 și 7 cu atomi de clor sau radicalul ribitil de la N_9 cu radicalii *arabitil*, *sorbitil* etc.

2.2.1.3. Vitamina B_3

Vitamina B_3, numită și vitamină PP, vitamină pelagropreventivă, vitamină antipelagroasă, nicotinamidă sau niacină, are formula moleculară $C_6H_6N_2O$. Această vitamină se găsește în aceleași alimente ca și celelalte vitamine B și poate fi biosintetizată în organismul uman de flora intestinală, în ficat și rinichi. Nevoia zilnică de vitamină B_3 pentru omul adult este de 20 mg.

Vitamina B_3 intervine în procesele redox intracelulare. Avitaminoza B_3 este cunoscută mai ales sub numele de *pelagră*[1].

Deși vitamina B_3 a fost izolată încă din 1912 din ficat totuși a început a fi folosită abia în 1937 ca medicament de bază în tratamentul pelagroșilor.

Vitamina B_3 ia naștere în organismul mamiferelor deci și al omului din triptofan în prezența vitaminelor B_1, B_2 și B_6.

Triptofanul se află în porumb într-o mică proporție. De aceea în regiunile în care această plantă reprezenta în trecut hrana de bază a populației și aportul de acid nicotinic sau de vitamină PP era insuficient, procentul pelagroșilor era destul de ridicat, deoarece cantitatea de triptofan asimilată din hrană era cu mult sub limita normală.

Vitamina PP este folosită în medicină fie sub formă de comprimate care conțin 0,100 g acid nicotinic, respectiv nicotinamidă, fie sub formă de fiole în care se află o soluție apoasă injectabilă de 3 sau 5% acid nicotinic sau amida acestuia.

---

[1] Pelagra (it. *pelle*, piele + it. *agra*, aspră), numită și *maidism*, este o gravă afecțiune cronică determinată de lipsa acidului nicotinic $C_6H_6N_2O$ din organism. Se mai numește și sindrom 3 D, deoarece se caracterizează prin Dermatită + Diaree + Demență mai ales în stadiul său înaintat. În pelagră lipsesc și alte vitamine hidrosolubile, ca de exemplu, B_1, B_2 și B_6.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.1.4. Vitamina B_4

Vitamina B_4, numită și *adenină* sau 6—*aminopurină*, $C_5H_5N_5$, există atît în stare liberă în placentă, ficat, ceai, sfeclă de zahăr, drojdie de bere, hamei etc., cît și sub formă de compuși, ca de exemplu, *adenozina*, A, și cofactorii enzimatici *adenozin*—5′ — *trifosfatul*, ATP^{4-}, *adenozin*—5′—*difosfatul*, ADP^{3-}, *adenozin*—5′—*monofosfatul*, ATP^{2-}, nicotinamidadenindinucleotidul oxidat, NAD^+, nicotinamidadenindinucleotidul redus, NADH, precum și ca o componentă aminopurinică a acizilor deoxiribonucleici DNA din nucleele celulelor și a acizilor ribonucleici RNA existenți mai ales în plasma celulară. De aceea adenina îndeplinește un rol important în biosinteza nucleoproteidelor. Deși pînă în prezent nu s-a constatat existența unei hipo- sau avitaminoze B_4, totuși creșterea aportului de adenină la om conduce la îmbunătățirea leucogramelor.

Vitamina B_4 în stare pură se prezintă sub formă de cristale care, fiind încălzite peste 300°C, se descompun fără a se topi.

În figura 2.2 este reprezentată schematic degradarea oxidativă și hidrolitică a adeninei în hepatocitele bovinelor. Degradarea adeninei pînă la acid uric inclusiv are loc doar în organismul omului și al primatelor, spre deosebire de celelalte mamifere, diptere și gasteropode în organismul cărora acidul uric este oxidat în prezența *uricazei* (absentă la om și primate) la *alantoină*. Aceasta din urmă este oxidată în organismul peștilor în prezența *alantoinazei* la *acid alantoic*. În sfîrșit, acidul alantoic în prezența *alantoicazei* este oxidat la *uree* și *acid glioxilic*.

Animalele care elimină NH_3 degajat în timpul dezaminării normale a aminoacizilor sub formă de acid uric se numesc *uricotelice*. În grupul animalelor uricotelice intră păsările, unele reptile și insectele, cu excepția dipterelor.

Animalele care elimină azotul provenit din metabolismul proteic sub formă de uree se numesc *ureotelice*. Din grupul animalelor ureotelice fac parte mamiferele și majoritatea nevertebratelor de uscat.

Scanned with OKEN Scanner

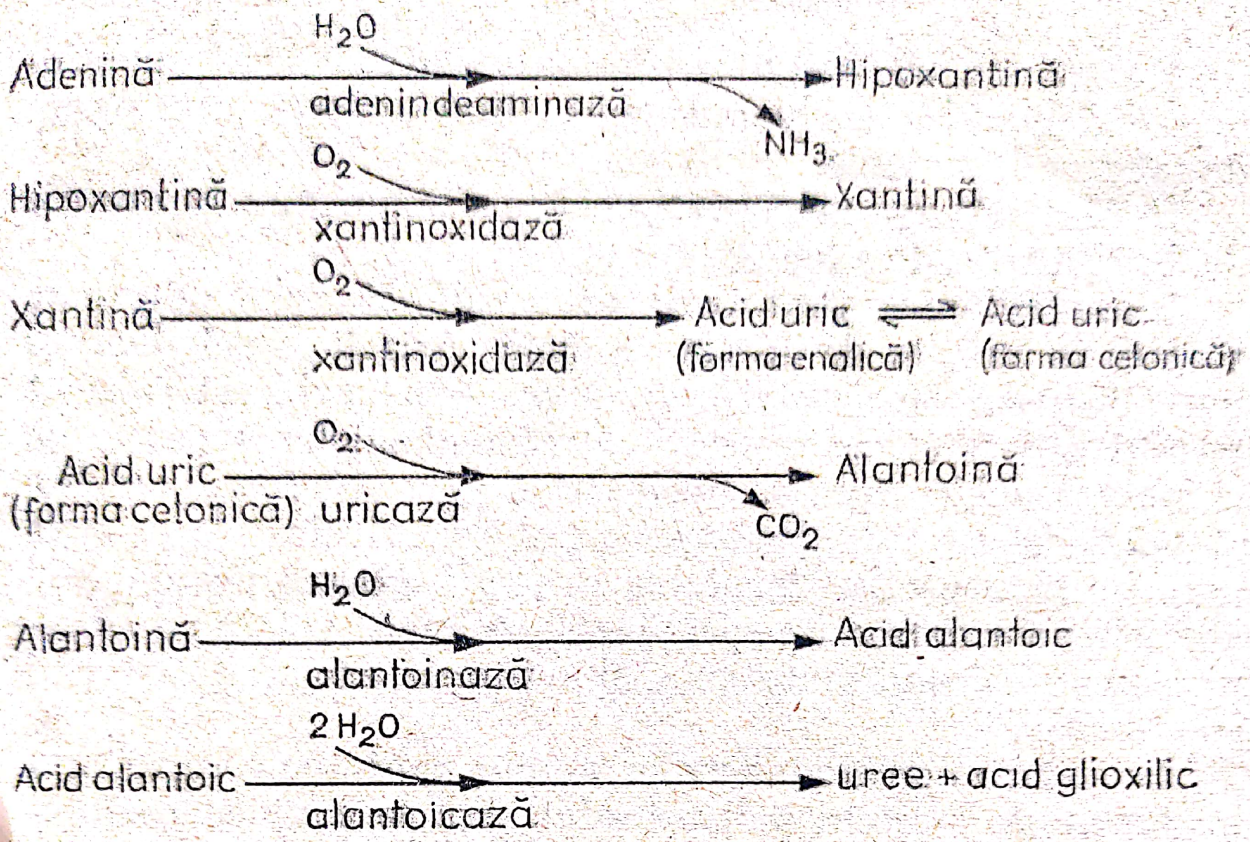


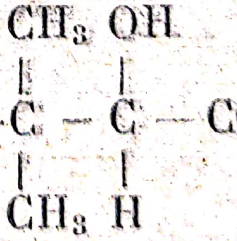
Fig. 2.2. Degradarea oxidativă și hidrolitică a adeninei în hepatocitele bovinelor.

Peștii și nevertebratele acvatice care elimină azotul rezultat din metabolismul proteic sub formă de NH_3 reprezintă laolaltă animalele *amonotelice*.

Menționăm că nevoia zilnică de vitamină B_4 este de 15 mg pentru un om adult.

2.2.1.5. Vitamina B_5

Vitamina B_5, numită și *acid pantotenic* (gr. *pas, pantòs* și *pan*, peste tot), $C_9H_{17}NO_5$, este *dipeptida* acidului α, γ —*dihidroxi*—β, β′—*dimetilbutiric*,



cu β—*alanina*

Menționăm că acidul pantotenic natural este enantiomerul dextrogir, antipodul opus fiind inactiv din punct de vedere fiziologic.

În cantități mai mari acest acid se află mai ales în drojdie de bere, tărîțe de orez, lapte, ouă și ficat.

Lipsa acidului pantotenic se manifestă prin simptome variate în funcție de specia animală. Astfel, la șobolanii și puii de găină din organismul cărora acest acid este absent parțial sau total, se constată atrofia glandelor suprarenale și *acromotrichie* (gr. *a*, lipsit de + gr. *khròma*, culoare + gr. *thrix*, păr) sau *leucotrichie* (albirea părului), la primele animale și respectiv încetarea creșterii, rărirea penajului și apariția unor dermatite specifice la ultimele. Odată cu administrarea acidului pantotenic, simptomele exemplificate mai sus dispar.

În cazul microorganismelor acidul pantotenic reprezintă un factor de creștere indispensabil. Așa se explică biosintetizarea acestui acid de către numeroase exemplare din lumea bacteriilor.

Existența acidului pantotenic în fracțiunea termostabilă a complexului B, separată din diverse extracte materiale, a fost descoperită în 1933, iar biochimistul american J.R. *Williams* a izolat în 1938 acest acid din ficat și l-a sintetizat ulterior în laborator, confirmîndu-i structura chimică. Este demn de amintit că din 250 kg ficat *Williams* a reușit să izoleze doar 3 g acid pantotenic.

După cum se va arăta mai departe, acest acid este un component al coenzimei A numită și coenzima acetilării (CoA).

În terapeutica medicală acidul pantotenic este folosit sub formă de *pantotenat de calciu* în fiole a 5 ml soluție în care se află 500 mg din sarea respectivă, în tratamentul unor afecțiuni (hipotonie intestinală, distensie abdominală, ocluzie intestinală (volvulus), stări carențiale prin tulburări de absorbție etc.

2.2.1.6. Vitamina B_6

Vitamina B_6, numită și *piridoxină* sau *adermină*, $C_8H_{11}NO_2$, se află în drojdie de bere, tărîțe de orez, făină de grîu integrală și ficat. Această vitamină vindecă pelagra șobolanului.

Scanned with OKEN Scanner

Există în natură și alți derivați înrudiți cu vitamina de mai sus și de aceea manifestă aceleași însușiri terapeutice față de vertebrate. Acești compuși, conținînd în molecula lor cîte un heterociclu piridinic, se numesc: *piridoxol*, $C_8H_{11}NO_3$, *piridoxal*, $C_8H_9NO_3$ și *piridoxamină*, $C_8H_{12}N_2O_2$.

Vitamina B_6 se folosește în medicină sub numele de *pyridoxinum hydrochloricum* (*becilan*, *benadon*, *hexobion* etc.), acționînd asupra troficității celulei nervoase și pielii, precum și în eritropoieză. Este indicată în afecțiuni hematologice și dermatologice, polinevrite de origine toxică și medicamentoasă, distrofii musculare, hepatită epidemică, hipertensiune arterială, parkinsonism postencefalitic, sindrom *Ménière*[1], paraplegie spastică, astenie nervoasă, insuficiență cardiacă și în profilaxia cariei dentare.

Pentru om cantitatea necesară de vitamină B_6 este de 1—2 mg/zi.

2.2.1.7. Vitamina B_8

Vitamina B_8, numită și vitamină H, *biotină*, Bios II sau coenzimă R are formula moleculară $C_{10}H_{16}N_2O_3S$. Această vitamină conține două heterocicluri adiacente: unul *tetrahidroimidazolic* cu doi heteroatomi de azot și unul *tetrahidrotiofenic* cu un heteroatom de sulf. Ultimul heterociclu are și un rest de acid valerianic, $-(CH_2)_4-COOH$, substituit în locul unui atom de hidrogen aparținînd uneia sau alteia dintre cele două grupări metilenice din pozițiile orto față de heteroatomul S.

Biotina este un factor alimentar absolut necesar mamiferelor deci și omului și unul favorizant pentru înmulțirea microorganismelor. Cele mai bogate surse de biotină sînt: ficatul, drojdia de bere și gălbenușul de ou.

La mamifere biotina este biosintetizată de microorganismele din flora bacteriană a intestinului gros. Unui om

[1] Sindromul *Ménière* (claudicație intermitentă a labirintului sau vertij auricular) se caracterizează prin vertij, surditate, grețuri, vărsături etc. determinate probabil de un spasm al arterei auditive interne.

Scanned with OKEN Scanner

adult de 70 kg îi sînt necesare zilnic 20 mg de biotină. Carența biotinică, necunoscută încă la om, se manifestă la maimuțe prin tulburări cutanate acute, caracterizate mai ales prin căderea perilor.

Biotina se află în organismele amintite mai sus și sub formă de biocitină (ε-N-biotinil-L-lizină) legată de unele proteine prin intermediul unei catene intermediare dipeptidice între restul acidului valerianic și un rest de lizină

$$-(CH_2)_4-CO-NH-(CH_2)_4-\underset{\displaystyle +\atop \displaystyle NH_3}{CH}-COO^-$$

Biotina a fost izolată din ficat și purifcată prin recristalizări succesive de către biochimistul american *Du Vigneaud*[1].

Acidul piruvic, $CH_3-CO-COOH$, se transformă în *acid oxalil-acetic*, $HOOC-CH_2-CO-COOH$, în prezența unei carboxilaze a cărei coenzimă fiind biotina, se numește *biotin carboxilază:*

$$CH_3-CO-COOH + CO_2 \rightleftarrows HOOC-CH_2-CO-COOH$$

iar *acetil-coenzima* A, $CH_3-CO-S\sim CoA$, dă *malonil—coenzima* A, $HOOC-CH_2-CO-S\sim CoA$, indispensabilă biosintezei acizilor grași:

$$CH_3-CO-S-CoA + CO_2 \rightleftarrows HOOC-CH_2-CO-S\sim CoA$$

Biotina îndeplinește rolul de transportor de CO_2 sau COO^- în reacții de carboxilare sub forma a ceea ce numim *P*roteină—*B*iotină—*C*arboxil—*T*ransportoare, PBCT, cu masă moleculară mică (≈20 000 uam), proteina respectivă legînd covalent — potrivit celor menționate mai sus — un mol de biotină prin intermediul unui rest de lizină.

---

[1] *Du Vigneaud, Vincent* (n. 1901), biochimist american, profesor la Universitatea Cornell, a efectuat cercetări de bază asupra hormonilor hipofizari, a sintetizat ocitocina, a determinat natura peptidică a hormonilor și a stabilit structura chimică a biotinei.

I s-a decernat premiul *Nobel* pentru chimie în 1955.

PBCT, în prezența biotin carboxilazei, fixînd CO_2, se carboxilează, dînd complexul intermediar carboxil-biotinil-proteină, $^-OOC-PBCT$, potrivit reacției enzimatice:

$$PBCT + HCO_3^- + ATP \underset{(M^{2+})}{\overset{\text{biotin carboxilază}}{\rightleftharpoons}} {}^-OOC-PBCT +$$

$+ ADP + P_i$ gruparea COO^- fiind transferată unei molecule acceptoare de acetil-coenzimă A, datorită transcarboxilazei, cu formare de malonil-coenzimă A:

$$^-OOC-PBCT + CH_3-CO-S\sim CoA \underset{^-OOC-CH_2-CO-S\sim CoA + PBCT}{\overset{\text{transcarboxilază}}{\rightleftharpoons}}$$

2.2.1.8. Vitamina B_9

Vitamina B_9, numită și *acid pteroilglutamic* sau *acid folic* (lat. *folium*, frunză), $C_{19}H_{18}O_6N_6$, se află în frunzele de spanac, de unde a fost izolată, precum și în sparanghel, lămîi, banane, ficat, rinichi, ouă, drojdie de bere și unele bacterii, ca de exemplu, *Bacillus subtilis*. Această vitamină se prezintă sub formă de cristale galbene-portocalii care, fiind încălzite la 200°C, se descompun fără a se topi.

Acidul folic stimulează formarea globulelor roșii și albe la mamifere și la om, precum și dezvoltarea unor bacterii (*Lactobacillus casei* și *Streptococcus faecalis*).

Microorganismul numit *Leuconostoc citrovorum* se poate dezvolta numai în prezența unui factor existent în ficat și numit *factor citrovorum* (FC). Acest factor se mai numește *acid folinic* sau *leucovorină*, acțiunea sa eritropoietică fiind mai intensă decît a acidului folic. Astfel, efectul produs de 15 γ acid folinic în *anemia megaloblastică* a maimuțelor este același cu cel determinat de 15 g de acid folic, acidul folinic fiind de aproape un milion de ori mai activ decît acidul folic.

După cum se va vedea mai departe, de la acidul folic derivă cofactorii enzimatici necesari biosintezei compușilor purinici (adenină și guanină) și pirimidinici (citozină, timină

și uracil), fără de care formarea acizilor nucleici în celule ar fi de neconceput.

Leucoza, numită și *leucemie*, caracterizată prin creșterea anormală a numărului leucocitelor pe mm^3 de sînge, se tratează cu *antivitamine ale acidului folic*, ca de exemplu, sarea de sodiu a acidului 4—aminopteroilglutamic numit și *aminopterină* , precum și *metotrexatul* , cunoscut și sub numele de *antifolan*.

Deși antifolanul este de cinci ori mai puțin activ decît aminopterina, totuși are o eficiență terapeutică mai mare decît aceasta. De aceea antifolanul a înlocuit aminopterina în terapeutica medicală a leucozei. Din nefericire însă nici antifolanul nu poate ajuta prea mult, deoarece remisiunile constatate la 30—50% din cazurile tratate pot dura numai cîteva săptămîni sau luni, după reluarea tratamentului efectele fiind din ce în ce mai slabe.

Menționăm că în tratamentul leucemiilor acute și cronice și în limfosarcom se folosesc și hormoni corticoizi (prednison și prednisolon), asupra cărora se va insista mai departe, ACTH, precum și *agenți alchilanți* (azotiperite, myleran, alkeran, endoxan, leukeran etc.). De exemplu, myleranul numit și *citosulfan* sau *busulfan*, $CH_3O_2SO\ (CH_2)_4OSO_2CH_3$, folosit în tratamentul leucemiei mieloide cronice, este administrat oral cîte 5—6 mg /zi în funcție de răspunsul hematologic și de reacțiile toxice, doza de întreținere normală fiind de 1—3 mg/zi.

2.2.1.9. Vitamine B_{12}

Minot[1] și *Murphy*[2], tratînd în 1926 anemia pernicioasă (anemia *Biermer*) cu extract de ficat, au obținut

---

[1] *Minot, George Richards* (1885—1950), fiziolog american, profesor la Universitatea Harvard, cercetînd împreună cu *Murphy* și G.H. *Whipple* anemia pernicioasă, a pus la punct tratamentul acesteia cu extract de ficat. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1934.

[2] *Murphy, William Parry* (n. 1892), medic și profesor la Universitatea Harvard. I s-a conferit premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1934.

Scanned with OKEN Scanner

rezultate remarcabile. Cercetătorii K. *Folkers* în 1948 și E.L. *Smith* în 1960 au izolat din extractul de ficat amintit vitaminele B_{12} (corinoide) care, în stare pură, se prezintă sub forma de cristale de culoare roșie, solubile în apă.

Dintr-o tonă de ficat izolîndu-se în 1948 abia 28 mg de vitamine B_{12}, cercetările biochimice și clinice privind boala de mai sus erau încă destul de anevoioase. Aceste cercetări au progresat însă, după ce s-au obținut cantități tot mai mari de vitamine B_{12} din diverse culturi de *Streptomyces*.

Vitaminele B_{12} existente în ficat, rinichi, lapte, sînge etc. reprezintă factorul absolut necesar creșterii unor microorganisme, ca de exemplu, *Lactobacillus lactis Dorner*.

Vitaminele B_{12} se află în jur de 120 γ/100 g în ficat și rinichi, 100 γ/100 g în gălbenuș de ou și 0,1—0,5 γ/100 g/l în lapte. Una dintre sursele cele mai importante de vitamine B_{12} pentru organism este reprezentată de microorganismele din rumen și intestinul gros.

Animalele tinere în al căror tract digestiv vitaminele de mai sus nu se asimilează, se caracterizează prin tulburări *digestive* (atrofie a mucoasei gastrice și anaclorhidrie), *hematologice* (anemie megalocitară și trombopenie cu diateza hemoragică) și *neurologice* (mielită funiculară).

Anemia pernicioasă este determinată nu de lipsa vitaminelor B_{12} din alimentație, ci de incapacitatea mucoasei gastrice de a le asimila din cauza absenței *factorului intrinsec Castle*. Acest factor este de fapt o proteină cu care vitaminele B_{12} formează o combinație complexă înainte de trecerea lor în sînge.

Pentru omul sănătos necesarul de vitamine B_{12} este de 1γ/zi.

Dozele terapeutice administrate pe cale parenterală în anemia pernicioasă sînt de 15—30 γ de 2—3 ori pe săptămînă pînă la vindecare, tratamentul continuînd apoi cu o doză de întreținere săptămînală de 15γ.

Scanned with OKEN Scanner

Structura chimică a vitaminelor B_{12} a fost determinată pe cale röentgenografică de *Hodgkin-Crowfoot*[1] în 1955.

Corinoidele, numite și vitamine B_{12} sau *cobalamine* sînt compuși bioactivi, în care se află un nucleu corinic, alcătuit din patru heterocicluri pirolice parțial în stare redusă, nucleul corinic fiind comparabil în linii mari cu nucleul porfirinic din hem, dar care, în loc de fier, posedă un atom de cobalt hexacoordinat.

Cele șase legături ale atomului de cobalt sînt orientate spre vîrfurile unui octaedru regulat, atomul respectiv fiind situat în centrul acestuia.

În grupul corinoidelor intră mai multe vitamine B_{12}, care diferă între ele prin structura lor: *cobalamină*, *cianocobalamină* (vitamina B_{12}, *cobion* sau *rubivitan*), *hidroxicobalamină* (vitamină B_{12}) și *coenzima* B_{12}.

Sinteza totală a vitaminei B_{12} a fost realizată de *Woodward*[2] și A. *Eschenmoser* în 1972.

2.2.1.10. Vitamina B_{15}

Vitamina B_{15}, numită și *acid pangamic*, $HOOC-(CHOH)_4-CH_2-O-CO-CH_2-N(CH_3)_2$, se află în plante și în ficat. Acest acid monocarboxilic, avînd doi radicali ($\cdot CH_3$) la atomul de azot, îndeplinește rolul de donator de metil în unele reacții de metilare și transmetilare în biosinteza adrenalinei, colinei, metioninei, creatinei etc. Acidul pangamic este și un activator al respirației celulare.

---

[1] *Hodgkin-Crowfoot, Dorothy* (n. 1910), chimistă britanică, profesoară la Universitatea din Londra, a efectuat numeroase cercetări roentgenografice, reușind să determine structura chimică a penicilinei și a vitaminelor B_{12}. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru chimie în 1964.

[2] *Woodward, Robert Burns* (n. 1917), chimist american, profesor la Universitatea Harvard, a sintetizat în laborator *chinina* (1944), *colesterolul* (1951), *stricnina* (1954), *rezerpina* (1956) și *clorofila* (1960) și a stabilit structura chimică a *aureomicinei* și *terramicinei* (1952). I s-a decernat premiul *Nobel* pentru chimie în 1965.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.1.11. Vitamina H′ a vieții bacteriilor

Activitatea acidului *p*—aminobenzoic PAB $C_7H_7NO_2$ numit și vitamina H′ a vieții bacteriilor este anihilată de izosterul acestuia, cunoscut sub numele de PABS și dotat cu însușiri antagoniste, antivitaminice, deci și antibacteriene, PABS, $C_6H_8N_2O_2S$, comportîndu-se ca antivitamină H′ a vieții bacteriilor. (v.2.1.4.3. Antimenaftone).

Teoria privind mecanismul de acțiune al sulfonamidelor elaborată de *Woods* și *Fields* în 1940, este axată pe antagonismul competitiv dintre compușii respectivi și acidul PAB.

Potrivit teoriei de mai sus, acidul PAB reprezintă pentru bacterii, în general, un *metabolit* absolut necesar vieții și înmulțirii acestora, în timp ce pentru microbii patogeni constituie un *factor de creștere.*

Un metabolit este, în general, un compus indispensabil proceselor biochimice, care asigură viața și înmulțirea celulelor vii. În grupul metaboliților intră vitamine, hormoni și anumiți compuși nutritivi.

Celulele își procură metaboliții necesari fie din mediul înconjurător odată cu hrana, fie prin biosinteze pe care le realizează la nivel intracelular.

Compușii de origine extracelulară care, avînd o structură chimică foarte asemănătoare metaboliților, împiedică atît folosirea cît și biosinteza acestora, poartă numele de *antimetaboliți.*

Deși un antimetabolit ia locul unui metabolit între receptorii celulari ai enzimei, totuși nu îndeplinește rolul acestuia din urmă, iar bacteria se îmbolnăvește de avitaminoza respectivă și moare.

Metabolitul a fost comparat cu cheia adevărată care poate descuia broasca unui lacăt, iar antimetabolitul cu cheia străină care, deși pătrunde în broască, nu o poate descuia. Firește că, atît timp cît cheia străină rămîne în broască, cheia adevărată nu poate fi introdusă.

p—Aminobenzensulfonamida, numită și *sulfanilamidă* sau *prontozil alb*, avînd o structură chimică asemănătoare

acidului PAB împiedică bacteria să-l folosească, îndeplinind, prin urmare rolul de antimetabolit.

Activitatea antisulfamidică a acidului PAB scade cu creșterea *p*H-ului. De exemplu, activitatea antisulfamidică a acidului PAB este în mediu slab alcalin (*p*H = 8) aproape de 380 ori mai mică decît în mediu puternic acid (*p*H = = 2,25).

2.2.1.12. Mezoinozitol

Mezoinozitolul, numit și *mioinozitol*, *inozitol*, *hexahidroxiciclohexan* sau *vitamină* I, $C_6H_{12}O_6$, există în toate țesuturile animale și vegetale. Izolat pentru prima oară din mușchii mamiferelor deci și ai omului, se află mai ales în fasole, mazăre și tărîțe atît în stare liberă cît și sub formă de *ester hexafosforic* numit *acid fitic*. Mezoinozitolul este un factor esențial pentru bacterii, numit în trecut Bios I și unul de creștere pentru drojdii și fungi. Fitatul dublu de Ca și Mg se mai numește *fitină* sau *hexafosfat* și se găsește cu precădere în leguminoase.

Mezoinozitolul, exercitîndu-și acțiunea sa *lipotropă*, ia parte la metabolismul colesterolului, anihilînd depozitarea acestuia în parenchimul hepatic.

Din grupul tulburărilor datorate carenței mezoinozitolului amintim ca exemple *alopecia* (căderea părului) și dermatitele *perioculare* la unele animale, precum și anemia și stagnarea creșterii unor păsări.

Cînd cei șase hidroxili ai mezoinozitolului sînt înlocuiți cu atomi de clor rezultă γ — *hexaclorociclohexanul*, numit *lindan* sau *gamexan*. Acest hexacloroderivat este un analog al inozitolului, avînd însușiri insectofungicide. Deși gamexanul este un inhibitor al dezvoltării fungilor și mezoinozitolul anihilează acțiunea acestuia, totuși nu s-a precizat încă dacă între compușii amintiți ar exista o relație metabolit-antimetabolit.

2.2.1.13. Colina

Colina, $HOH_2C{-}CH_2{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3$, adică sarea cuaternară de amoniu a aminoetanolului numit *colamină*, $HOH_2C{-}$

$-CH_2-NH_2$, există atît în stare liberă în țesuturile vegetale și animale cît și sub formă de compuși , ca de exemplu, *acetilcolina*, $H_3C-CO-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$ și *colinfosfolipidele*[1], cunoscute mai ales sub numele de *lecitine* (gr. *lekitos*, gălbenuș de ou).

Acetilcolina stimulînd *nervii colinergici* iar *catecolaminele*, adică hormonii *medulosuprarenali*, *adrenalina* și *noradrenalina*, acționînd în mod similar asupra nervilor *adrenergici*, compușii amintiți au fost denumiți *mediatori chimici* sau mediatori *fiziologici*.

Pe lîngă acetilcolină și adrenalină-noradrenalină există încă numeroși alți compuși cu acțiuni similare care poartă diferite denumiri:

a) În funcție de acțiunea *excitantă* sau *inhibitorie* a compușilor exercitată asupra sistemului nervos simpatic și a celui parasimpatic, compușii respectivi se clasifică în *simpatomimetici* și *simpatolitici*, respectiv *parasimpatomimetici* și *parasimpatolitici*.

b) După felul acțiunii mediatorilor chimici acetilcolina și adrenalina-noradrenalina, *compușii* pot fi clasificați în *colinergici* și respectiv *adrenergici*.

c) În funcție de felul acțiunii farmacologice exercitată cu precădere asupra unui anumit țesut (vascular, ocular etc.) compușii pot fi: *bronhodilatori* și *bronholitici* (reduc spasmul bronșic), *midriatici* (dilată pupila) sau *miotici* (îngustează pupila).

d) În funcție de efectul terapeutic determinat compușii se clasifică în *vasoconstrictori* sau *hipertensivi*, deoarece măresc tensiunea arterială prin îngustarea patului vascular și *vasodilatatori* sau *hipotensivi*, cînd acțiunea lor este antagonistă celor amintiți mai înainte; compuși *antiglaucomatoși* și care scad *tensiunea intraoculară*, *antiastmatici* (bronholitici) ș.a.m.d.

---

[1] Colinfosfolipidele, existente în toate țesuturile vegetale și animale, sînt: *α-colinfosfolipide* (α-lecitine) și *β-colinfosfolipide* (β-lecitine). Mai amănunțit spus, α-colinfosfolipidele și β-colinfosfolipidele sînt esteri rezultați între un rest de H_3PO_4 din molecula *acizilor fosfatidici* și hidroxilul alcoolic al colinei. În natură există numai α-colinfosfolipide.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.2

Excitanți și inhibitori neurotropici și musculotropici

Excitanți			Inhibitori (Antagoniști)	
Excitanți neurotropici	Simpatomimetici	Adrenalină	Simpatolitici	Alcaloizi din cornul secarei (ergot)
		Noradrenalină		Derivați ai β-cloroamino-etanului
	Parasimpatomimetici	Acetilcolină	Parasimpatolitici	*Atropină* din *Atropa belladonna* (mătrăgună)
		Fizostigmină (Eserina)		*Hyoscyamus niger* (măselariță) și *Datura stramonium* (ciumafaie)
Excitanți musculotropici	K^+		Blocanți neuromusculari și ganglionari	Curara
	Ba^+			Săruri cuaternare de amoniu
	Histamină		Spasmolitici musculotropici: Papaverină etc.	
			Antihistaminici: Feniramină (Avil) etc.	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.2 cuprinde atît compușii *neurotropici* care acționează asupra fibrelor nervoase și a joncțiunii neuroefectoare, cît și pe cei *musculotropici* a căror acțiune este exercitată asupra organului efector (mușchi netezi și glande).

Pentru a ne putea explica, la modul cel mai general cu putință, rolul mediatorilor chimici amintiți mai sus în transmiterea influxului nervos de la fibra nervoasă la celula efectoare, este neapărat necesar să ne reamintim cîte ceva despre *sistemul nervos central* (creierul și măduva spinării) și cel *periferic* (sistemul *nervos voluntar* și cel *vegetativ* sau *involuntar*, alcătuit din *sistemul nervos simpatic* și cel *parasimpatic*), precum și despre legăturile multiple ale sistemului nervos vegetativ atît cu sistemul nervos central cît și cu cel *endocrin*, care formează laolaltă așa-numitul *sistem neuro-endocrin*.

În timp ce sistemului nervos central îi revine rolul de *coordonator* al activității diferitelor componente ale organismului considerat ca un tot organizat și structurat, sistemul nervos periferic transmite informații de la periferie la centru și impulsuri în sens invers, de la centru spre organele efectoare.

Pe cînd sistemul nervos voluntar acționează asupra mușchilor striați (voluntari), sistemul nervos vegetativ își exercită acțiunea asupra mușchilor netezi și a glandelor.

Mediatorii chimici — de care s-a amintit mai înainte — sînt secretați la nivelul terminațiilor nervoase și sînt de două feluri: *mediatori simpatici* și *mediatori parasimpatici*.

Biosinteza acetilcolinei are loc sub acțiunea acetil — Coenzimei A, potrivit reacției de transacetilare în care rezultă acetilcolină și „coenzimă A", CoA ~ SH:

$$CH_3—CO\sim S—CoA + HO—CH_2—CH_2—N(CH_3)_3 \xrightarrow{\text{Colinacetilază}} CH_3—CO—CH_2—CH_2—N(CH_3)_3 + CoA\sim SH$$

Acetilcolina, administrată în doze mici, este parasimpatomimetică, adică excită sistemul parasimpatic, producînd hipotensiune arterială, bradicardie și contracția musculaturii netede bronșice, digestive și vezicale, iar în doze mari excită și deprimă simultan efectele la care ne-am referit mai înainte, acestea fiind însoțite de *blocaj simpatic* temporar.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.2. Alte vitamine hidrosolubile

2.2.2.1. Vitamina C

Vitamina C, numită și acid L—*ascorbic* sau *vitamină antiscorbutică*, este γ — *lactona acidului* 2,3—*endiol*—L—*gulonic*, $C_6H_8O_6$. Acest acid a fost izolat pentru prima oară de *Szent-Györgyi*[1] în 1927 din cortextul glandelor suprarenale și de biochimiștii americani C.G. *King* și W.A. *Waugh* în 1932 din sucul citricelor mai ales din lămîi.

Acidul L—ascorbic se găsește în plantele verzi, cu precădere în legume (10—100 mg %), fructe (25—200 mg mg %), conținutul acestora în acidul menționat micșorîndu-se în cursul depozitării lor.

Acidul L—ascorbic se află de asemenea în toate țesuturile organismelor animale, hipofiza, glandele suprarenale, gonadele și corpul galben reprezentînd sursele cele mai bogate în vitamină amintită.

Toate animalele biosintetizează acid L—ascorbic, cu excepția omului, maimuței și a cobaiului care-l preiau de-a gata din legume, fructe citrice, cătină albă (Hippophaë rhamnoides), măceș, ardei iute, precum și din lapte proaspăt nefiert.

Acidul L—ascorbic are un caracter slab acid ($pK_a = 4{,}17$) datorită celor două grupări enolice vecine din molecula sa. Acidul L—ascorbic, prin ionizare, eliberînd ioni H^+, se transformă în acid L—*dehidroascorbic*.

Acidul L—ascorbic, avînd și un caracter puternic reducător, reduce reactivul *Fehling*, albastrul de metilen etc.

---

[1] *Szent-Györgyi*, A. (n. 1893), medic și biochimist american de origine maghiară, a izolat în stare cristalină acidul ascorbic și a descoperit vitamina P. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1937.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.2. Alte vitamine hidrosolubile

2.2.2.1. Vitamina C

Vitamina C, numită și acid L—*ascorbic* sau *vitamină antiscorbutică*, este γ — *lactona acidului* 2,3—*endiol*—L—*gulonic*, $C_6H_8O_6$. Acest acid a fost izolat pentru prima oară de *Szent-Györgyi*[1] în 1927 din cortextul glandelor suprarenale și de biochimiștii americani C.G. *King* și W.A. *Waugh* în 1932 din sucul citricelor mai ales din lămîi.

Acidul L—ascorbic se găsește în plantele verzi, cu precădere în legume (10—100 mg %), fructe (25—200 mg mg %), conținutul acestora în acidul menționat micșorîndu-se în cursul depozitării lor.

Acidul L—ascorbic se află de asemenea în toate țesuturile organismelor animale, hipofiza, glandele suprarenale, gonadele și corpul galben reprezentînd sursele cele mai bogate în vitamina amintită.

Toate animalele biosintetizează acid L—ascorbic, cu excepția omului, maimuței și a cobaiului care-l preiau de-a gata din legume, fructe citrice, cătină albă (Hippophaë rhamnoides), măceș, ardei iute, precum și din lapte proaspăt nefiert.

Acidul L—ascorbic are un caracter slab acid ($pK_a = 4{,}17$) datorită celor două grupări enolice vecine din molecula sa. Acidul L—ascorbic, prin ionizare, eliberînd ioni H^+, se transformă în acid L—*dehidroascorbic*.

Acidul L—ascorbic, avînd și un caracter puternic reducător, reduce reactivul *Fehling*, albastrul de metilen etc.

---

[1] *Szent-Györgyi*, A. (n. 1893), medic și biochimist american de origine maghiară, a izolat în stare cristalină acidul ascorbic și a descoperit vitamina P. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1937.

Scanned with OKEN Scanner

Trecerea reversibilă a acidului L—ascorbic la forma sa oxidată, lactonică, numită *acid L—dehidroascorbic*, $C_6H_6O_6$, are loc potrivit reacției redox:

$$C_6H_8O_6 \underset{+2\ H}{\overset{-2\ H}{\rightleftharpoons}} C_6H_6O_6$$

Oxidarea acidului L—ascorbic la acid L—dehidroascorbic este catalizată în plante de enzima numită *ascorbat oxidaza* (E.C. 1.10.3.3). În organismul animal în care enzima amintită lipsește, oxidarea respectivă este catalizată de *citocromi*[1], iar acidul L—dehidroascorbic este redus la acid L—ascorbic sub acțiunea catalitică a enzimei numită *glutation dehidrogenază* (E.C. 1.8.5.1).

Scorbutul, numit mai ales *avitaminoză* C sau L—*ascorboză*, se manifestă prin anemie, gingivită, hemoragii articulare și periarticulare, însoțite de *artralgii* (dureri articulare), precum și prin hemoragii la nivelul unor organe interne urmate de stări caşectice (slăbiciune extremă).

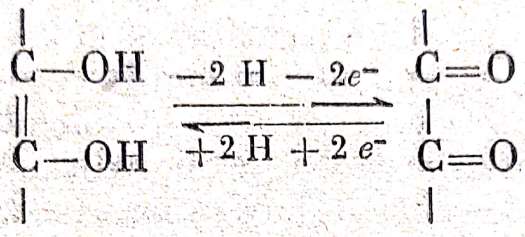
Manifestările cutanate ale scorbutului, cunoscute sub numele de *lichen scorbutic* sau *keratoză pilară prescorbutică*, au fost descrise pentru prima oară de dermatologul român acad. *Ștefan* Gh. *Nicolau* (1874—1970) încă din perioada primului război mondial.

---

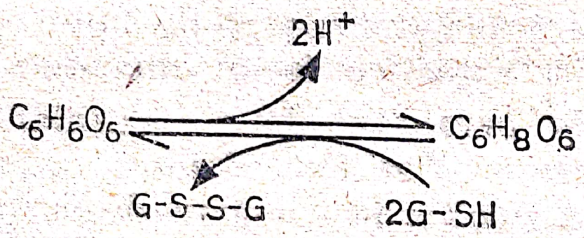
[1] Citocromii, descoperiți de biochimistul englez de origine poloneză *David Keilin* (1887—1963) sînt enzime intracelulare, existente în fotobacterii, levuri, microorganisme, plante nefotosintetizante, cloroplasate, mitocondrii ale eucariotelor, microsomi ai celulelor animale etc. Acești compuși, fiind cromoproteide, cu structură porfirinică fero-ferică a grupării prostetice, îndeplinesc funcția de transportori de electroni în procesele biologice de oxidare. Se cunosc numeroși citocromi care se deosebesc între ei prin felul în care absorb radiațiile luminoase de diferite lungimi de undă și prin potențialul redox la care acționează. În procesele de respirație celulară *citocromoxidaza*, numită și citocrom a_3, *ferment galben Warburg* sau *ferment respirator*, reprezintă enzima care, catalizînd transferul electronilor de pe sistemul citocromic pe oxigenul molecular, îl activează.

Fructele și legumele proaspete și mai ales zeama de lămîie au fost folosite, începînd încă din secolul al XIII-lea pentru prevenirea și vindecarea scorbutului, înainte de a se fi cunoscut cauza acestei avitaminoze.

Sistemul $C_6H_8O_6/C_6H_6O_6$, adică sistemul acid L—ascorbic / acid L—dehidroascorbic îndeplinește rolul de donator-acceptor reversibil de hidrogen în procesele de redox:



în strînsă legătură mai ales cu sistemul redox *glutation redus / glutation oxidat*, reprezentat și prin raportul 2G—SH/ G—S—S—G:



Acidul L-dehidroascorbic, identificat în unele țesuturi vegetale alături de forma sa redusă acidul L-ascorbic, este titrat cu o soluție de NaOH. Acidul L-dehidroascorbic prin hidroliză trece în *acid diceto-L-gulonic* $HOH_2C—(CHOH)_2—CO—CO—COOH$, care, la rîndul său, sub acțiunea unui oxidant energic, se transformă în *acid treonic* $HOH_2C—(CHOH)_2—COOH$ și *acid oxalic*, HOOC—COOH Acid L-dehidroascorbic $\xrightarrow{H_2O}$ acid diceto-L-gulonic $\xrightarrow{O_2}$ acid treonic + + acid oxalic.

Acidul L-ascorbic acționează, prin urmare, ca transportor de hidrogen la nivel intracelular.

Ca medicament, acidul L-ascorbic, numit și *redoxon* sau *cebion*, este folosit sub formă de comprimate cu 50—200mg

vitamină C, comprimate efervescente cu 500 mg vitamină C sau fiole a 2 ml și 5 ml soluție apoasă injectabilă care conține 200 mg și respectiv 50 mg vitamină C.

Acidul L-ascorbic favorizează depunerea ionilor Ca^{2+} în oase și vindecarea fracturilor, mărește rezistența capilarelor la infecții, accelerînd cicatrizarea rănilor și ia parte la procesele metabolice de oxidoreducere, intervenind activ la metabolismul glucidelor, lipidelor și protidelor.

Sucul de lămîi proaspăt recoltat și consumat servește la oprirea hemoragiilor scorbutice, deoarece pe lîngă acid-L-ascorbic care nu acționează de unul singur, sucul amintit conține și bioflavonoide, care micșorează permeabilitatea și măresc rezistența capilarelor sanguine, contribuind astfel indirect la vindecarea scorbutului.

2.2.2.2. Bioflavonoide

Bioflavonoidele, numite și vitamine P sau vitamine ale permeabilității, se găsesc mai ales în lămîi și ardei, precum și în unele țesuturi animale, ca de exemplu, vasele sanguine și organele puternic vascularizate. Vitaminele de mai sus, derivînd de la *flavone* (lat. *flavus*, v.2.2.1.2. Vitamină B_2), se numesc bioflavonoide și au o structură glicozidică.

Principalul reprezentant al acestor vitamine este *rutozidul*, numit și *rutin*, *rutină* sau 3-*ramnoglicozida quercitinei*, $C_{27}H_{30}O_{16}$. Cu alte cuvinte rutozidul este o glicozidă a *rutinozei*, rutinoza fiind, la rîndul său, L-*ramno-piranozido*-1,6'--D-*gluco-piranoză*, $C_{12}H_{21}O_9$, cu quercitina care este 3, 5, 7, 3', 4'-*pentahidroxiflavona*, $C_{15}H_{10}O_7$, și există în hamei, trandafiri, pansele și numeroase specii de stejar.

Rutinul există în *Fagopyrum esculentum* (hrișcă) și *Ruta graveolens* (virnanț sau rută), folosindu-se ca medicament sub numele de rutozid în fiole a 2 ml soluție apoasă injectabilă cu 80 mg substanță activă. Acționînd sinergic cu acidul L-ascorbic, rutozidul micșorează permeabilitatea și mărește rezistența capilarelor sanguine, recomandîndu-se în diatezele hemoragice determinate de fragilitatea capilarelor amintite.

Scanned with OKEN Scanner

Amestecul de acid L-ascorbic și rutozid poartă numele de *tarosin* și este folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale, aterosclerozei, diatezei hemoragice prin fragilitate capilară, în convalescență, sarcină și alăptare, deoarece acționează după cum s-a amintit mai sus. Tarosinul se prezintă sub formă de comprimate, conținînd 50 mg acid L-ascorbic și 20 mg rutozid (flacoane cu 20 bucăți).

Scanned with OKEN Scanner

3. ENZIME

În prima parte a lucrării noastre s-a menționat că din grupul vitaminelor, enzimelor și hormonilor numai enzimele sînt cu adevărat biocatalizatori.

Înainte de a preciza ce sînt enzimele, cum se clasifică și cum acționează în organism, este firesc să se arate pe scurt în cele ce urmează împrejurările în care s-a ajuns la noțiunile de catalizator și cataliză și ce reprezintă de fapt acțiunea catalizatorilor, în general, asupra vitezei reacțiilor chimice.

Oamenii observaseră din vremuri imemorabile că, în contact cu aerul, laptele se acrește, mustul se transformă în vin, iar acesta, la rîndul său, se oțetește. Acrirea laptelui, transformarea mustului în vin și oțetirea vinului sînt procese chimice, în care glucoza, rezultată la transformarea lactozei din lapte în glucoză și galactoză, se transformă în acid lactic:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2\,CH_3{-}CHOH{-}COOH$$

glucoza din must se descompune în etanol și dioxid de carbon:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2\,CH_3{-}CH_2OH + 2\,CO_2$$

iar etanolul din vin este oxidat la acid acetic:

$$CH_3{-}CH_2OH + O_2 \rightarrow CH_3{-}COOH + H_2O$$

Chimistul și medicul J.B. *van Helmont* (1577—1644), studiind procesele de mai sus, le-a considerat că s-ar datora unor substanțe, pe care le-a denumit *fermenți* (lat. *fermento-are*, a fermenta) denumire folosită încă și în zilele noastre.

Referindu-ne, de exemplu, la transformarea glucozei în etanol și dioxid de carbon, amintită mai înainte, „fierberea"

mustului reprezintă de fapt barbotarea acestuia datorită dioxidului de carbon degajat în cursul fermentației alcoolice.

Chimistul suedez J.J. *Berzelius* (1779—1848), pe baza comportării fermenților denumiți maltaza din malț care hidrolizează amidonul și pepsina din sucul gastric ce înlesnește digestia hranei în stomacul unor animale, a introdus în chimie termenul de cataliză (gr. *katalysis*, descompunere).

Berzelius susținea că un catalizator este acea substanță care, fiind adăugată în cantități foarte mici, uneori chiar infime, unui *substrat* format dintr-unul sau mai mulți compuși, determină transformarea chimică a acestuia.

Chimistul german *Wilhelm Ostwald* (1853—1932), laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1909, afirma în 1894 că, prin catalizator trebuie să se înțeleagă acea substanță care mărește viteza unei reacții ce are loc și în lipsa acesteia însă cu o viteză mult mai mică, uneori chiar inobservabilă, catalizatorul rămînînd neschimbat calitativ și cantitativ pînă la sfîrșitul reacției.

Prin urmare, un catalizator este o substanță care, acționînd în proporții nestoechiometrice cu anumiți reactanți, formează cu aceștia produși de reacție intermediari, instabili, numiți *complecși activați* sau *complecși critici*, din care se recuperează la sfîrșitul reacțiilor respective.

Subliniem faptul că pot fi catalizate numai reacțiile *termodinamic posibile*, adică acele reacții care pot avea loc și fără catalizatori dar cu o viteză mult mai mică.

Presupunînd că în reacția reversibilă:

$$A + B \rightleftarrows P$$

se folosește un catalizator adecvat, acesta mărește în același timp atît viteza $\vec{v}_1$ a reacției directe ($\rightarrow$):

$$\vec{v}_1 = k_1 \ [A] \ [B]$$

cît și viteza $\overleftarrow{v}_2$ a reacției inverse ($\leftarrow$):

$$\overleftarrow{v}_2 = k_2 \ [P]$$

în care k_1 este constanta de viteză a reacției directe și k_2 constanta de viteză a reacției inverse, iar majusculele în paranteze reprezintă concentrațiile molare ale reactanților A și B, precum și concentrația produsului de reacție P.

Catalizatorii, acționînd simultan asupra ambelor viteze de reacție, grăbesc, de fapt, stabilirea echilibrului chimic, intervenind, prin urmare, numai în cinetica și mecanismele de reacție, fără însă a deplasa echilibrul chimic și a modifica astfel valoarea constantei de echilibru K ($= k_1/k_2$).

Ulterior s-a constatat că acțiunea catalizatorului constă, de fapt, în micșorarea *energiei de activare* E, reprezentată de cunoscuta relație a lui *Arrhenius* (1859—1927), chimist și fizician suedez, laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1903, care a stabilit în 1889 relația empirică între constanta de viteză k și temperatura absolută T:

$$\lg k = a - \frac{b}{T}$$

în care a și b sînt niște constante.

Relația lui *Arrhenius* poate fi scrisă și cu ajutorul logaritmilor naturali:

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{RT}$$

în care A este *constanta de acțiune*, numită și *factor de frecvență*, iar E se numește *energie de activare*. Prin energie de activare E se înțelege energia cinetică minimă, necesară moleculelor în momentul ciocnirii pentru a reacționa chimic între ele.

Prin trecerea de la logaritmii naturali la numere relația precedentă devine:

$$k = Ae^{-E/RT}$$

iar prin transformarea logaritmilor naturali în logaritmi zecimali aceeași relație poate fi scrisă sub forma:

$$\lg k = \lg A - \frac{E}{2{,}303\ RT}$$

Scanned with OKEN Scanner

În figura 3.1 este reprezentată schematic micșorarea energiei de activare. Substanțele A și B reacționînd chimic între ele inițial fără catalizator, se formează complexul activat (A...B), care se transformă în produsul final AB:

$$A + B \rightleftharpoons (A...B) \rightarrow AB$$

energia de activare necesară acestei reacții notîndu-se cu E_1.

Cînd catalizatorul C reacționează cu unul dintre reactanți, de exemplu, cu A, rezultă complexul activat (A...C), care trece în produsul intermediar AC:

$$A + C \rightleftharpoons (A...C) \rightarrow AC$$

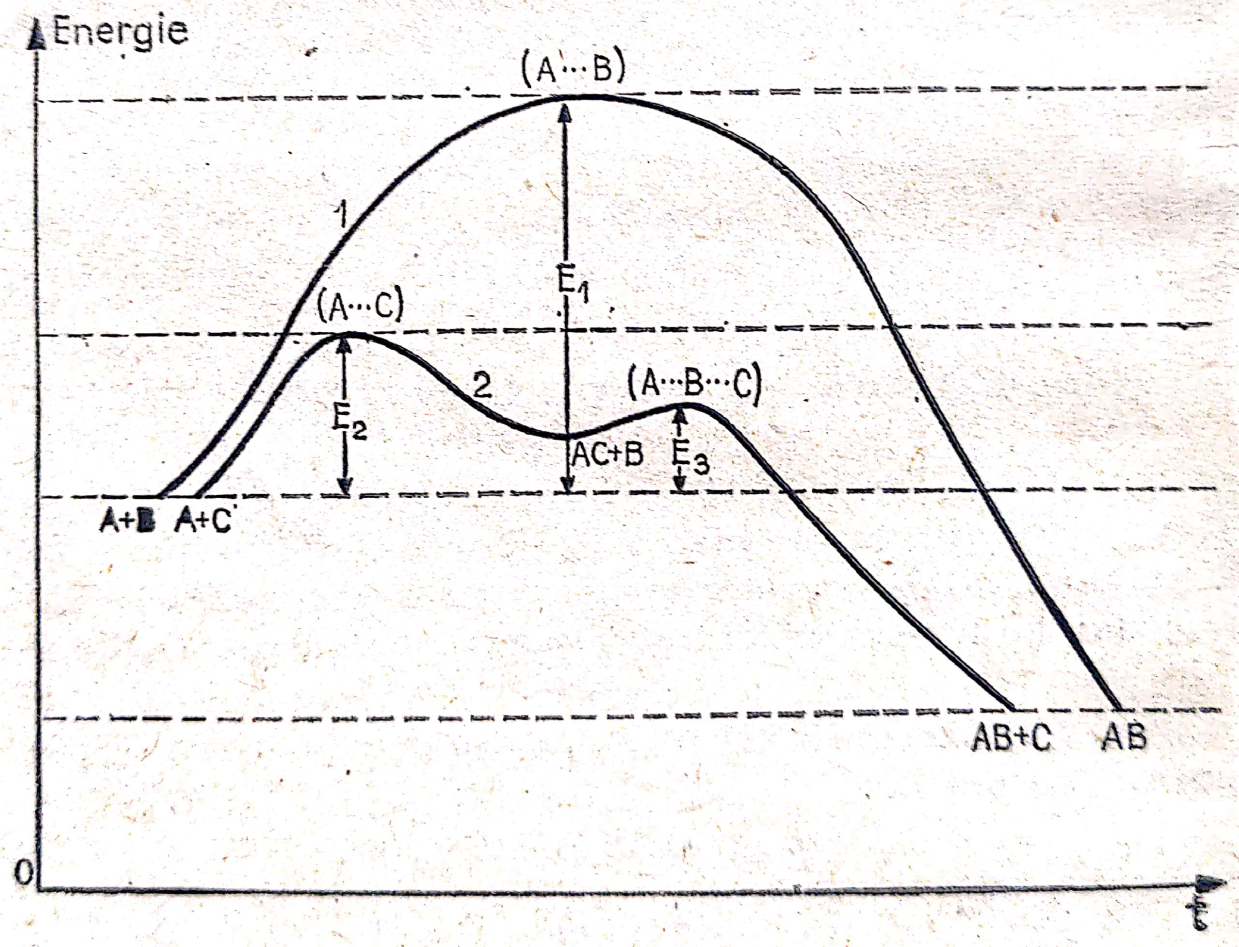


Fig. 3.1. Reprezentare schematică a micșorării energiei de activare: curba 1 — variația energiei moleculelor reactante în reacția necatalizată; curba 2 — variația energiei moleculelor reactante în reacția catalizată.

Scanned with OKEN Scanner

energia de activare necesară reacției catalizate fiind E_2 mai mică decît E_1 : $E_2 < E_1$. Produsul intermediar AC reacționează cu reactantul B, formîndu-se complexul activat (A... B...C) care, fiind foarte labil, trece în AB, iar catalizatorul C este recuperat la finele reacției:

$$AC + B \rightleftharpoons (A...B...C) \rightleftharpoons AB + C$$

energia de activare E_3 a acestei reacții fiind mai mică decît energiile de activare precedente: $E_3 < E_2 < E_1$.

Cînd catalizatorul și substratul formează laolaltă o singură fază, lichidă, respectiv gazoasă, cataliza se numește *omogenă*, iar cînd catalizatorul este solid și substratul lichid, respectiv gazos, cataliza este *heterogenă*.

Pe lîngă reacțiile catalitice omogene și heterogene există și reacții *enzimatice*, care au loc în organismele vii, sub acțiunea unor compuși organici macromoleculari numiți *enzime* (gr. *en*, în + gr. *zyme*, drojdii).

Cînd chimistul francez P.M. B*erthelot* a macerat în 1860 drojdia de brutărie, numită impropriu „drojdie de bere", provenită prin înmulțirea unor tulpini selecționate de *Saccharomyces cerevisiae*, a obținut un ferment solubil pentru hidroliza glucozei și a ajuns la concluzia că fermenții sînt compuși intracelulari. Noțiunea de enzimă, cunoscută abia din 1878, a fost introdusă pentru prima oară și în chimie, termenii ferment, diastază și enzimă fiind sinonimi.

Chimistul german *Eduard Büchner* (1860—1917), laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1907, frecînd în 1897 într-un mojar un amestec de drojdie de bucătărie uscată în nisip, a constatat, că, deși toate celulele vii ale drojdiei erau îndepărtate prin filtrare, totuși sucul rezultat era capabil să producă fermentația alcoolică a glucozei.

În legătură cu acest fapt experimental *Büchner* scria: „Aceasta dovedește că procesul de fermentație nu reclamă prezența acelui aparat complicat care este celula de drojdie. Se poate admite că agentul sucului ce intervine activ în fer-

mentație este o substanță solubilă, fără îndoială o substanță albuminoidă"[1].

Biochimistul francez P.E. *Duclaux* (1840—1904), elevul lui *Louis Pasteur* (1822—1895), a propus în 1898 ca denumirea uzuală a oricărei enzime să conțină numele substanței care se transformă sau numele reacției pe care o catalizează, urmat în ambele cazuri de sufixul-*ază*. De exemplu, denumirile *amilază*, *celulază* și *lipază* se referă la hidroliza amidonului, celulozei și respectiv a lipidelor.

Chimistul german *Emil Fischer* (1852—1919) a elaborat în 1894 ipoteza privind *specificitatea strictă a acțiunii enzimatice*, potrivit căreia o enzimă dată acționează numai asupra unui anumit substrat. Acțiunea unei enzime asupra substratului său poate fi asemuită celei exercitate de sulfanilamidă asupra acidului PAB conform teoriei lui *Woods* și *Fields* — de care s-a mai amintit — care se bazează pe antagonismul competitiv dintre sulfamida amintită și acidul PAB, întocmai ca o cheie adevărată care, potrivindu-se în broasca unui lacăt, îl poate descuia.

Biochimistul american J.B. *Sumner* (1887—1955), laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1946, a reușit să obțină în 1926 din făină de soia *urează* cristalizată, iar compatriotul său, biochimistul J.H. *Northrop* (n. 1891), laureat al aceluiași premiu în același an ca și *Sumner*, a obținut în stare cristalizată unele enzime proteolitice, considerînd că toate enzimele purificate de el sînt proteine.

În investigarea structurii enzimelor biochimistul englez *Frederik Sanger* (n. 1918), laureat al premiului *Nobel* pentru chimie în 1958, a făcut prima cotitură radicală, determinînd prin metoda difracției radiațiilor *Roentgen* secvența resturilor de aminoacizi din molecula hormonului pancreatic numit insulină.

Biochimiștii englezi J.C. *Kendrew* (n. 1917) și M.F. *Perrutz* (n. 1914), laureați ai premiului *Nobel* pentru

---

[1] *** *Berichte deutsche chemische Gesellschaft*, vol. 30, p. 117—124; trad. engl. în *Great Experiments in Biology*, p. 28.

chimie în 1962, folosind tot metoda difracției radiațiilor *Roentgen*, au reușit să elucideze pentru prima oară structura chimică a mioglobinei și hemoglobinei din mușchi și respectiv sînge.

Structura tridimensională a unei enzime a fost determinată pentru prima oară în 1965 de către biochimistul D.C. *Phillips* și colaboratorii, folosind metoda experimentală, la care ne-am referit mai înainte. Este vorba de enzima numită *lizozim* (muramidază) care — după izolarea sa din albușul de ou — a fost purificată prin cristalizare. Cu acest prilej a fost elaborat un model al moleculei lizozimului care oglindește atît centrul activ al enzimei respective și modul în care acesta se combină cu molecula substratului cît și mecanismul propriu-zis al biocatalizei efectuate.

Biochimiștii americani C.B. *Anfinsen* (n. 1916), S. *Moore* (n. 1913) și W.H. *Stein* (n. 1911), laureați ai premiului *Nobel* pentru chimie în 1972, au determinat structura chimică și activitatea biocatalitică a enzimei numită RNA-ază, care hidrolizează (scindează) RNA, anihilînd legăturile fosfatdiesterice dintre nucleotidele macromoleculei acidului nucleic menționat.

Secvența resturilor de aminoacizi din molecula RNA-azei a fost determinată pe cale roentgenografică și cromatografică, descoperindu-se cu acest prilej corelația dintre structura chimică a acestei enzime și activitatea sa biocatalitică, precum și faptul că forma cea mai activă a enzimei este reprezentată de conformația a cărei stabilitate termodinamică este maximă.

Enzimele reprezintă, așadar, proteine biocatalitice care, formîndu-se în celulele organismelor vii, influențează desfășurarea reacțiilor intracelulare.

Unele enzime își exercită activitatea biocatalitică și după izolarea lor din celulele în care iau naștere, extractele enzimatice fiind utilizate fie la procurarea industrială a unor compuși bioactivi, fie în cercetarea structurii enzimelor și a mecanismului lor de acțiune biocatalitică.

Există însă și enzime, ca de exemplu, cele din mitocondrii și din alte organite celulare, care nu pot fi separate din

Scanned with OKEN Scanner

celulele respective prin extracție cu apă sau cu diferite soluții saline.

Deși enzimele, ca și catalizatorii minerali dealtminteri, catalizează doar reacții termodinamic posibile, totuși între reacțiile catalizate de enzime și cele catalizate de catalizatori anorganici există unele deosebiri însemnate. Astfel, în timp ce un mol de catalază descompune la 0°C 10^6 moli H_2O_2 pe secundă, un mol de ioni Fe^{2+} sau Fe^{3+} descompune în condiții identice abia 10^{-5} moli H_2O_2 în același interval de timp, adică o cantitate de 10^{11} ori mai mică. Acest fapt dovedește că reacția enzimatică, avînd o energie de activare mult mai mică se desfășoară mult mai repede decît cea catalizată de ionii metalici amintiți.

Enzimele, fiind proteine, se denaturează foarte ușor în timp și de aceea activitatea lor biocatalitică scade foarte repede pînă la dispariția ei totală, spre deosebire de activitatea catalizatorilor anorganici (nichel redus, Al_2O_3 ioni metalici, acizi, baze etc.) care se menține indefinit.

O enzimă denaturată își recapătă activitatea biocatalitică prin renaturare. Procesul renaturării se datorește mai ales formării unor legături adecvate sub aspect termodinamic, cum sînt, de exemplu, punțile disulfurice (—S—S—).

Activitatea biocatalitică a enzimelor este condiționată între altele de configurație, de structura sa chimică. De exemplu, RNA-aza, formată din 124 resturi de aminoacizi, își pierde activitatea sa specifică prin *denaturare* și o redobîndește prin *renaturare*. Astfel, RNA-aza fig. 3.2,*a*), tratată cu o soluție de uree 8 molară (480 g la un litru de apă distilată) ca agent denaturant și cu etantiol C_2H_5SH ca reducător, își pierde configurația și însușirile biocatalitice (fig. 3.2, *b*).

După îndepărtarea soluției de uree și a etantiolului se produce renaturarea, ribonucleazei, adică revenirea la structura și activitatea sa de la început.

Proprietatea unei enzime de a cataliza o anumită reacție se datorește structurii sale primare, adică secvenței resturilor de aminoacizi în catena sa polipeptidică.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza potrivit căreia așezarea resturilor de aminoacizi în catena polipeptidică s-ar datora unor enzime specifice fiecărui aminoacid în parte, a fost părăsită, deoarece ar fi trebuit să intervină atîtea enzime ordonatoare cîte resturi de aminoacid există în proteina respectivă. Or, datele experimentale au demonstrat că fiecare proteină îndeplinește numai o singură funcție (o proteină, o funcție).

În figura 3.3 sînt reprezentate etapele în care o *moleculă matriță* atrage aminoacizii activați, așezîndu-i într-o ordine anumită, urmînd ca o singură enzimă, comună tuturor proceselor de biosinteză a proteinelor, să catalizeze formarea legăturilor peptidice.

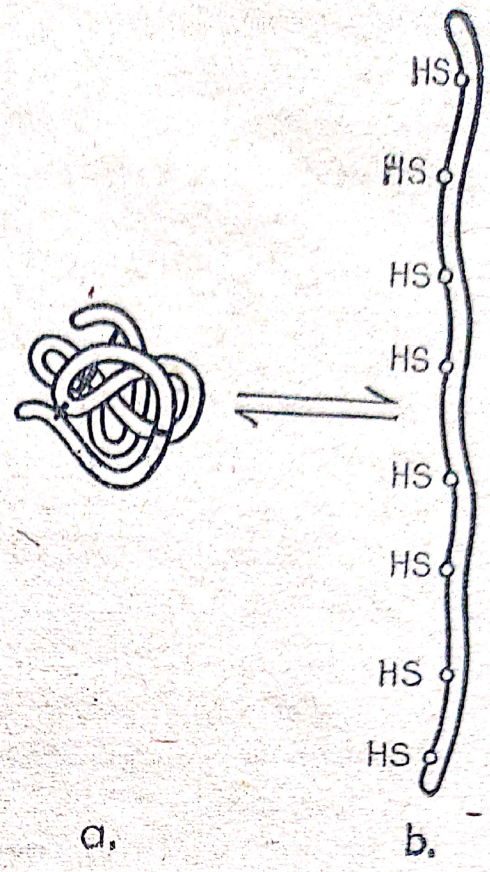


Fig. 3.2. Reprezentare schematică a denaturării și renaturării RNA — azei *in vitro*.

Acizii deoxiribonucleici, DNA, ale căror molecule se pot autoreplica, îndeplinesc în ordonarea resturilor de aminoacizi, caracteristică biosintezei proteinelor, rolul moleculelor-matriță.

Biologii francezi J.L. *Monod* (1910-1976) și F. *Jacob* (n. 1920), laureați ai premiului *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1965, au elaborat ipoteza RNA-ului mesager, potrivit căreia molecula acestuia servește ca matriță în biosinteza proteinelor. Cu acest prilej a fost explicată transcripția bazelor azotate ale DNA-ului cromozomal în RNA-ul mesager, care transmite astfel ribozomilor din citoplasmă informația genetică privind biosinteza proteinelor. Cu aceeași ocazie a fost introdus și conceptul de *operon*, care a suspendat acțiunea *genelor supresoare* în cursul biosintezei RNA-ului mesager.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza potrivit căreia așezarea resturilor de aminoacizi în catena polipeptidică s-ar datora unor enzime specifice fiecărui aminoacid în parte, a fost părăsită, deoarece ar fi trebuit să intervină atîtea enzime ordonatoare cîte resturi de aminoacid există în proteina respectivă. Or, datele experimentale au demonstrat că fiecare proteină îndeplinește numai o singură funcție (o proteină, o funcție).

În figura 3.3 sînt reprezentate etapele în care o *moleculă matriță* atrage aminoacizii activați, așezîndu-i într-o ordine anumită, urmînd ca o singură enzimă, comună tuturor proceselor de biosinteză a proteinelor, să catalizeze formarea legăturilor peptidice.

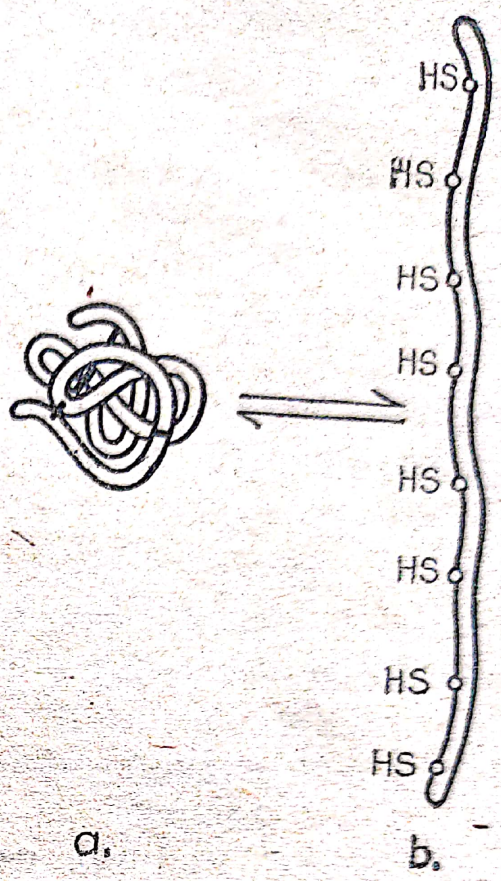


Fig. 3.2. Reprezentare schematică a denaturării și renaturării RNA — azei *in vitro*.

Acizii deoxiribonucleici, DNA, ale căror molecule se pot autoreplica, îndeplinesc în ordonarea resturilor de aminoacizi, caracteristică biosintezei proteinelor, rolul moleculelor-matriță.

Biologii francezi J.L. *Monod* (1910-1976) și F. *Jacob* (n. 1920), laureați ai premiului *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1965, au elaborat ipoteza RNA-ului mesager, potrivit căreia molecula acestuia servește ca matriță în biosinteza proteinelor. Cu acest prilej a fost explicată transcripția bazelor azotate ale DNA-ului cromozomal în RNA-ul mesager, care transmite astfel ribozomilor din citoplasmă informația genetică privind biosinteza proteinelor. Cu aceeași ocazie a fost introdus și conceptul de *operon*, care a suspendat acțiunea *genelor supresoare* în cursul biosintezei RNA-ului mesager.

Scanned with OKEN Scanner

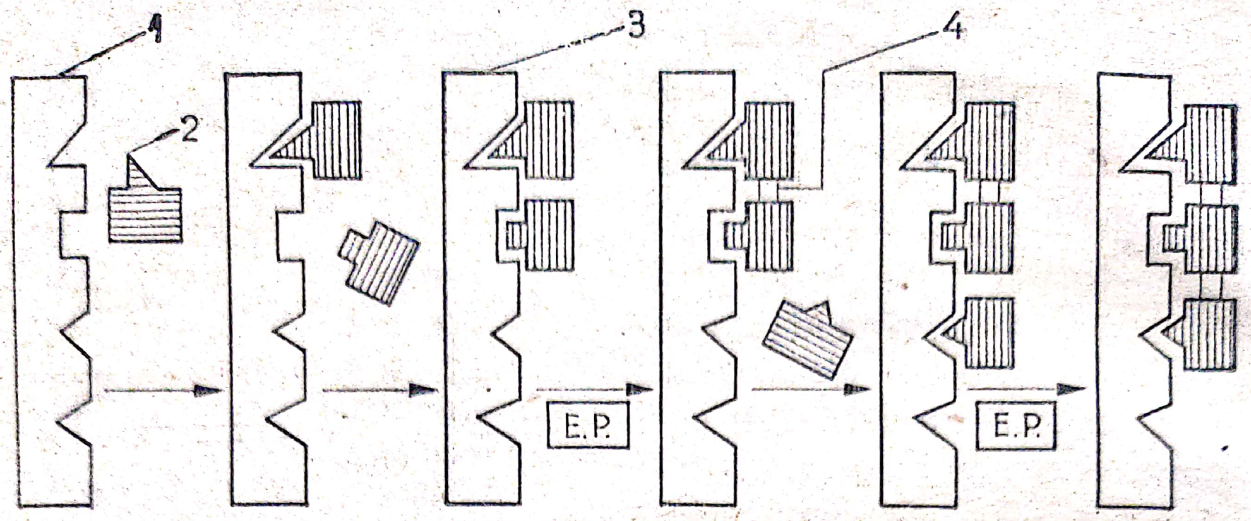


Fig. 3.3. Reprezentare schematică a formării unei macromolecule de proteină pe suprafața unei matrițe: *1* — matriță; *2* — aminoacid activat; *3* — atracție prin intermediul unor legături secundare; *4* — legătură covalentă; E.P. — enzimă polimerizantă.

Fiecare enzimă este, prin urmare, sub control genetic (o genă, o enzimă).

„Citirea" codului genetic fiind uneori perturbată de genele supresoare, are loc biosinteza unei molecule enzimatice modificate. Ținîndu-se seama de natura acestei modificări și de poziția sa în molecula enzimei, poate avea loc scăderea sau dispariția activității biocatalitice, obținîndu-se astfel ceea ce numim *erori de metabolism*, urmate de apariția unor *boli metabolice*, ca de exemplu: *homogentizuria*[1], *cistinuria*[2], și *fenilcetonuria*[3], numite și *boli moleculare*.

---

[1] Hemogentizuria (alcaptonuria) este o *enzimopatie*, datorată lipsei congenitale a *homogentizicoxidazei*, care catalizează trecerea acidului homogentizinic, provenit din tirozină, în acetilacetat și fumarat Această boală se manifestă prin *artropatie*, pigmentarea cartilajelor și îmbrunarea sau înnegrirea urinii după expunerea ei la lumină datorită oxidării acidului homogentizinic existent în ea.

[2] Cistinuria reprezintă eliminare urinară crescută de cistină, depășind valoarea medie de 10 mg cistină în 24 ore.

[3] Fenilcetonuria (oligofrenia fenilpiruvică) se caracterizează prin tulburări cerebrale și de creștere, determinate de absența congenitală

3.1. CLASIFICAREA ENZIMELOR

La baza actualei clasificări funcționale a enzimelor propusă în 1964 de forul internațional al biochimiștilor IUB (International Union of Biochemistry) se află tipul și mecanismul reacției catalizate de compușii amintiți.

Potrivit clasificării respective fiecare enzimă este reprezentată schiptic printr-un cod format din majusculele E.C., urmate de patru cifre, dintre care prima se referă la una din *clasele*[1] următoarelor enzime: *oxidoreductaze*, *transferaze*, *hidrolaze*, *liaze*, *izomeraze și ligaze* (sintetaze). Cea de-a doua cifră indică *subclasa*, a treia cifră *sub-subclasa* și ultima *numărul de ordine* al enzimei în aceasta din urmă. De exemplu, codul acetilcolin esterazei care catalizează hidroliza acetilcolinei în colină și acid acetic (v. 2.2.1. Vitamine ale „complexului B", colină) este E.C. 3.1.1.7. În mod analog, *lipaza* care catalizează hidroliza unei trigliceride, rezultînd o digliceridă și un acid gras:

$$\text{Trigliceridă} + H_2O \rightleftharpoons \text{Digliceridă} + \text{Acid gras}$$

---

a *fenilalaninhidroxilazei*. Din această cauză fenilalanina nu mai poate fi oxidată la tirozină, astfel încît o parte din fenilalanină este eliminată pe cale renală, iar altă parte este transformată în acid fenilpiruvic, acid fenilacetic etc.

[1] Oxidoreductazele catalizează reacții redox; transferazele catalizează transferarea unor grupări cu un atom de carbon, a unor resturi de compuși carbonilici, grupări alchil, acil, glicozil etc.; hidrolazele catalizează hidroliza unor esteri, eteri, peptide etc.; liazele catalizează adiția sau eliminarea unor grupări care apar libere în cursul reacției; izomerazele catalizează racemizarea și epimerizarea aminoacizilor, hidroxiacizilor, glucidelor etc.; ligazele catalizează sintetizarea unor compuși, utilizînd energia eliberată prin hidroliza adenozintrifosfatului (ATP).

Scanned with OKEN Scanner

De aceea lipaza se numește *glicerol: ester hidrolază* codul acestei lipaze fiind E.C. 3.1.1.3.

Ambele hidrolaze de mai sus, fiind esteraze, catalizează hidroliza esterilor amintiți și fac parte din aceeași sub-sub-clasă (3.1.1), deosebindu-se între ele doar prin locul deținut în aceasta din urmă (prima ocupînd locul al 7-lea și ultima locul al 3-lea).

O enzimă poate fi alcătuită numai din lanțuri polipeptidice, cum este, de exemplu, RNA-aza amintită mai înainte, care este o holoproteidă, sau dintr-o componentă neproteică numită *cofactor enzimatic* și o componentă proteică numită *apoenzimă:*

$$\text{Enzimă} = \text{Cofactor enzimatic} + \text{Apoenzimă}$$

enzima respectivă fiind o *heteroproteidă.*

În timp ce cofactorul enzimatic are o masă moleculară mică și este termostabil, apoenzima are o masă moleculară mare și este termolabilă.

Cofactorul enzimatic, la rîndul său, poate fi:

— un rest al unei substanțe organice numită *grupare prostetică*, (gr. *pròsthetos*, alăturat, alipit), inseparabil legată de apoenzimă;

— un rest al unei substanțe organice numită *coenzimă* care poate trece de la o apoenzimă la alta, separîndu-se ușor de aceasta prin *dializă* și neparticipînd la formarea centrului activ al enzimei respective;

— un rest al unei substanțe nespecifice (agent reducător, ion metalic) numită *activator* sau *cofactor anorganic* care determină transformarea unui *zimogen*, adică a unui compus inactiv din punct de vedere enzimatic într-o enzimă activă.

În timp ce apoenzima imprimă *specificitatea de substrat* a unei enzime, cofactorul enzimatic determină tipul și viteza reacției, pe care enzima respectivă o catalizează.

Activitatea biocatalitică a unei enzime se datorește unuia sau mai multor centre active existente în molecula apoenzimei.

Numărul centrelor active, variabil de la o enzimă la alta, a fost determinat de biochimistul american J.M. *Klotz* și colaboratorii în 1946.

Dintre grupările prostetice menționăm: *tiaminpirofosfatul* (TPP), numit și *decarboxilază*, *flavinmononucleotidul oxidat* (FMN) *flavinmononucleotidul redus* (FMNH + H^+), *flavinadenindinucleotidul oxidat* (FAD), *flavinadenindinucleotidul redus* (FADH + H^+) etc. Din denumirile exemplificate rezultă că TPP este pirofosfat al vitaminei B_1, FMN fosfat al vitaminei B_2, iar FAD este alcătuit dintr-un rest de FMN legat prin intermediul unui rest de H_3PO_4 de un rest al acidului adenilic.

Dintre enzimele a căror parte prostetică este hemul, amintim catalaza (E.C. 1.11.1.6), care catalizează — după cum s-a menționat mai înainte — descompunerea peroxidului de hidrogen în apă și oxigen.

Pentru a scoate în evidență superioritatea actualei nomenclaturi funcționale a enzimelor față de cea veche, să ne referim la *transaminazele serice*, așa cum sînt denumite de medici. Este vorba de enzimele care transferă gruparea-NH_2 dintr-o moleculă de α-aminoacid unei molecule de α-cetoacid potrivit reacției:

$$R-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + R'-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-COOH \rightleftharpoons R-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-COOH + R'-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

α—aminoacidul donor transformîndu-se astfel într-un α-cetoacid, iar α-cetoacidul acceptor trecînd într-un α-aminoacid.

Descoperirea reacțiilor de transaminare datează din 1937 și aparține biochimiștilor sovietici A. *Braunstein* și M.

Kritzmann care au izolat două *sisteme transaminazice*: sistemul acid L(+)- glutamic-acid piruvic și sistemul acid L(+)-glutamic-acid oxalilacetic.

Cu ajutorul unor radioizotopi și al unor metode enzimatice și cromatografice asupra cărora nu este cazul să ne oprim, s-a dovedit în ultimul deceniu că transaminarea este o reacție comună tuturor aminoacizilor naturali.

Brunstein și *Kritzmann* au constatat că, în prezența unor secțiuni subțiri de mușchi, introduse într-o soluție diluată de $KHCO_3$ la 37°C, acidul L(+)-glutamic, cedînd foarte repede gruparea sa $-NH_2$ acidului piruvic, se transformă în acid α-cetoglutaric, în timp ce acidul piruvic trece în L (+)-alanină:

$$HOOC-(CH_2)_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + CH_3-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-COOH \rightleftharpoons HOOC-$$

$$-(CH_2)_2-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-COOH + CH_3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

Transaminarea enzimatică are loc în organismele vii la temperatura obișnuită sub acțiunea enzimelor numite în trecut transaminaze și în prezent *aminotransferaze* (aminoferaze).

Cercetările lui *Braunstein* și *Kritzmann* au confirmat existența unui proces asparto-transaminazic în țesuturile animale, reprezentat prin reacțiile:

1. Acid L-glutamic + Acid piruvic $\rightleftharpoons$ Acid α-cetoglutaric + L-alanină

2. Acid L-glutamic + Acid oxialilacetic $\rightleftharpoons$ α-cetoglutaric + Acid L-aspartic

sistemul acid L-glutamic-acid α-cetoglutaric fiind prezent în ambele reacții.

Enzimele care catalizează reacțiile 1 și 2 de mai sus, fiind extrase din miocardul de porc, se mai numesc încă în limbaj medical transaminaze glutamic-piruvică și glutamic-

oxalilacetică în loc de aminotransferaze glutamat-piruvică și glutamat-oxalilacetică (GPT și respectiv GOT).

Menționăm că activitatea aminotransferazelor serice are o însemnătate deosebită în diagnosticarea unor boli. Astfel, activitatea GPT, egală cu 20-40 u/ml ser sanguin în condiții normale, crește pînă la 250 u/ml în cancerul hepatic și ciroză și ajunge între 500 și 2 500 u/ml în hepatita acută, iar activitatea GOT, egală cu 20-40 u/ml în condiții normale, se mărește peste 200 u/ml în infarct.

Aminotransferaza GOT, de exemplu, se numește — potrivit nomenclaturii actuale — L-*aspartat: 2-oxoglutarat aminotransferază.*

Enzima amintită, catalizînd reacția de transfer a unei grupări funcționale cu azot, aparține subclasei 2.6. Gruparea cu azot fiind aminică, sub-subclasa din care enzima respectivă face parte este 2.6.1. ocupînd primul loc al acesteia. De aceea GOT se numește L-aspartat: 2-oxoglutarat aminotransferază și are codul E.C. 2.6.1.1.

Enzimele, fiind proteine cu însușiri biocatalitice, se caracterizează prin aceleași structuri ca și acestea din urmă. Astfel, în macromoleculele enzimelor există patru niveluri de organizare, numite structuri. Gradul de complexitate al acestor niveluri crește de la primul la ultimul, adică de la structura primară la cea cuaternară.

Structura primară, adică secvența resturilor de aminoacizi din catena polipeptidică a unei enzime, imprimă acesteia — după cum s-a mai amintit — capacitatea de a cataliza un anumit tip de reacție.

În cadrul structurii primare o catenă macromoleculară, rezultată teoretic prin condensarea a **n** molecule de aminoacizi diferiți, în care sînt eliminate (**n**-1) molecule de apă, se reprezintă prin următorul amfion macromolecular polipeptidic:

$$H_3\overset{+}{N}-\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\left(-\underset{\displaystyle R_{n-1}}{\underset{|}{CH}}-CO-NH\right)_{n-1}-\underset{\displaystyle R_n}{\underset{|}{CH}}-COO^-$$

în care $H_3\overset{+}{N}$- şi -COO^- reprezintă gruparea amino şi respectiv gruparea carboxil;

R_1, R_{n-1} şi R_n — radicalii resturilor de amino-acizi;

n — *indicele* (gradul) *de policondensare.*

Structura primară a enzimelor se referă, prin urmare, la organizarea intracatenară a macromoleculelor lor proteinice, adică la felul, numărul şi secvenţa resturilor de aminoacizi din catena polipeptidică la care ne referim, specificitatea enzimelor depinzînd de structura lor primară.

Linus Pauling[1] a publicat în colaborare cu H. *Corey* modelul helicoidal (spiralat) al proteinelor, numit astfel datorită faptului că lanţul polipeptidic are forma unei *scări* în *spirală* denumită *α-helix* (lat. *helix*, melc).

Modelul helicoidal al proteinelor, stabilit la început prin calcularea unghiurilor de valenţă şi a distanţelor dintre atomii de carbon şi azot ai lanţului polipeptidic, precum şi a forţelor atractive dintre spirele vecine, a fost confirmat pe cale experimentală de *Corey* cu ajutorul metodei difracţiei radiaţiilor *Roentgen*.

Teoria modelului helicoidal, emisă iniţial de chimistul român H. *Vasiliu* în 1937 într-o revistă de circulaţie restrînsă din Iaşi (Lucrările Laboratorului de chimie agricolă), a rămas, din nefericire, numai în paginile acesteia, ca dealtfel şi articolul profesorului C. *Pîntea*, referitor la prioritatea lui *Vasiliu* pe plan mondial în elaborarea

---

[1] *Pauling, Linus Carl* (n. 1901), chimist american, profesor la Universitatea California (Campus San Diego), membru de onoare al Academiei R.S. România, a efectuat cercetări însemnate în domeniul legăturilor chimice, structurii moleculelor şi electronegativităţii elementelor. A completat teoria rezonanţei structurilor mezomere şi a aplicat în chimie mecanica cuantică. A descoperit structura unor proteine inclusiv a hemoglobinei, a emis ipoteza formării anticorpilor în organism şi a obţinut în laborator în 1949 hemoglobina S. I-s-a acordat premiul *Nobel* pentru chimie în 1954 şi acelaşi premiu pentru pace în 1962.

Scanned with OKEN Scanner

în care $H_3\overset{+}{N}$- și -COO^- reprezintă gruparea amino și respectiv gruparea carboxil;

R_1, R_{n-1} și R_n — radicalii resturilor de amino-acizi;

n — *indicele* (gradul) *de policondensare.*

Structura primară a enzimelor se referă, prin urmare, la organizarea intracatenară a macromoleculelor lor proteinice, adică la felul, numărul și secvența resturilor de aminoacizi din catena polipeptidică la care ne referim, specificitatea enzimelor depinzînd de structura lor primară.

Linus Pauling[1] a publicat în colaborare cu H. *Corey* modelul helicoidal (spiralat) al proteinelor, numit astfel datorită faptului că lanțul polipeptidic are forma unei *scări* în *spirală* denumită *α-helix* (lat. *helix*, melc).

Modelul helicoidal al proteinelor, stabilit la început prin calcularea unghiurilor de valență și a distanțelor dintre atomii de carbon și azot ai lanțului polipeptidic, precum și a forțelor atractive dintre spirele vecine, a fost confirmat pe cale experimentală de *Corey* cu ajutorul metodei difracției radiațiilor *Roentgen*.

Teoria modelului helicoidal, emisă inițial de chimistul român H. *Vasiliu* în 1937 într-o revistă de circulație restrînsă din Iași (Lucrările Laboratorului de chimie agricolă), a rămas, din nefericire, numai în paginile acesteia, ca dealtfel și articolul profesorului C. *Pîntea*, referitor la prioritatea lui *Vasiliu* pe plan mondial în elaborarea

---

[1] *Pauling, Linus Carl* (n. 1901), chimist american, profesor la Universitatea California (Campus San Diego), membru de onoare al Academiei R.S. România, a efectuat cercetări însemnate în domeniul legăturilor chimice, structurii moleculelor și electronegativității elementelor. A completat teoria rezonanței structurilor mezomere și a aplicat în chimie mecanica cuantică. A descoperit structura unor proteine inclusiv a hemoglobinei, a emis ipoteza formării anticorpilor în organism și a obținut în laborator în 1949 hemoglobina S. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru chimie în 1954 și același premiu pentru pace în 1962.

modelului amintit. Menționăm că articolul lui *Pîntea* a fost publicat într-o revistă de circulație asemănătoare din aceeași localitate (Lucrările Institutului agronomic).

Modelul helicoidal există în toate proteinele *fibrilare* (filiforme) și numai pe anumite porțiuni ale proteinelor globulare deci și ale enzimelor.

Pe lîngă modelul amintit există și altul, numit *model al straturilor pliate* sau *modelul stratificat*, în care legăturile peptidice aparțin unor planuri între care există unghiuri diedre în jur de 80° (unghiuri de pliere).

La intersecția planurilor se află atomii de carbon din poziția α a aminoacizilor, între atomul de hidrogen din gruparea $\rangle$NH a unei legături peptidice și atomul de oxigen din gruparea $\rangle$CO a altei legături peptidice stabilindu-se o legătură de hidrogen.

Catena polipeptidică poate fi pliată *paralel* (fig. 3.4. *a,b*) ca în proteina numită β-*keratină* sau *antiparalel* (fig. 3.4, *c,d*) ca în molecula proteinei numită *fibroină*.

Atît în modelul helicoidal cît și în cel stratificat structura proteinelor se datorește numai legăturilor de hidrogen dintre grupările $\rangle$CO și $\rangle$NH ale lanțurilor polipeptidice.

În macromolecula aceleiași enzime pot coexista mai multe structuri corelate procentual. Astfel, din cele 307 resturi de aminoacizi din macromoleculele proteazei numită *carboxipeptidază A* 35% se prezintă sub formă de helix, 20% sub formă de structuri pliate paralel și antiparalel, iar 45% formează o structură dezordonată numită *random coil* (engl. *random*, întîmplător + engl. *coil*, încolăcire).

Orientarea spre interiorul sau exteriorul enzimelor a resturilor aminoacizilor componenți depinde pe de o parte de catenele laterale R, hidrofobe, ale unor aminoacizi și pe de altă parte de grupările hidroxilice, hidrofile, ale altor aminoacizi. Astfel, resturile aminoacizilor *valina*, *leucina*, *izoleucina* etc. sînt orientate spre interiorul unei enzime, în timp

Scanned with OKEN Scanner

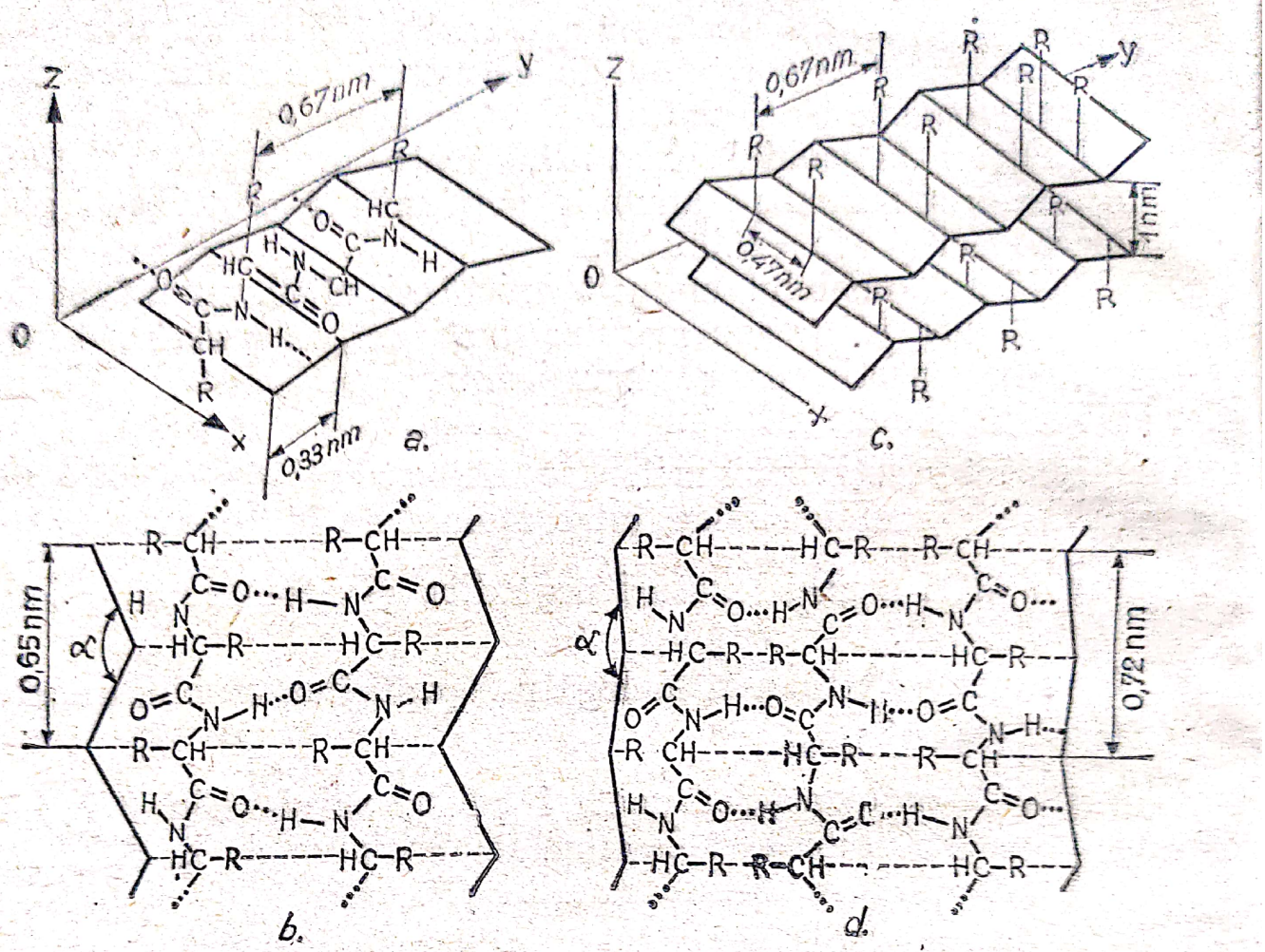


Fig. 3.4. Reprezentare schematică a unei catene polipeptidice pliată paralel *(a,b)* sau antiparalel *(c* și *d)*.

ce resturile aminoacizilor *serina* și *treonina* sînt îndreptate spre exteriorul său. Hidroxilii ultimilor doi aminoacizi, interacționînd cu moleculele apei din mediul intracelular, se unesc cu acestea prin intermediul legăturilor de hidrogen.

Cînd lanțul polipeptidic este relativ lung, ca de exemplu, în ribonuclează și carboxipeptidază *A*, pe lîngă legăturile de hidrogen definitorii pentru structura secundară există și următoarele tipuri de legături caracteristice nivelului structural terțiar:

— legătura disulfurică, —S—S—, și legătura peptidică, —CO—NH—, care reprezintă singurele legături covalente existente în resturile α-aminoacizilor;

— legătura ionică între gruparea $-\overset{+}{N}H_3$ a unui rest de acid diaminocarboxilic și gruparea $-COO^-$ a unui rest de acid monoaminocarboxilic;

— legătura de hidrogen între hidroxilul unui rest de tirozină și carboxilul unui rest de acid monoaminocarboxilic (aspartic și glutamic);

— legături apolare prin forțe *van der Waals*, stabilite între radicali de hidrocarburi, ca de exemplu, legătura între un rest de serină și unul de α-alanină.

Structura tridimensională (terțiară) a unei enzime a fost determinată — după cum s-a mai amintit — de biochimistul american D.C. *Phillips* și colaboratorii în 1965 prin metoda difracției radiațiilor *Roentgen*. Este vorba de enzima numită lizozim (muramidază) (E.C. 3.2.1.17) care face parte din clasa hidrolazelor.

În alcătuirea multor enzime intră mai multe catene polipeptidice (*monomeri* sau *protomeri*), unite între ele prin legături disulfurice, legături de hidrogen sau legături polare într-un *agregat enzimatic* caracterizat prin *structură cuaternară*, care reprezintă cel mai înalt nivel de organizare al macromoleculelor proteice (enzimatice).

Termenul de structură cuaternară datează din 1958, cînd a fost introdus de *Bernal*[1].

Enzima din clasa *liazelor*, numită *aldolază* (E.C. 4.1.2.13) sau *fructozo*-1, 6-*difosfat*-D-*gliceraldehid*-3-*fosfatliaza*, a cărei masă moleculară este de 160 000 uam, conține patru monomeri identici, avînd deci și mase moleculare egale (40 000 uam).

Pe cale experimentală s-a constatat, în 1960, existența unor forme moleculare numite *izoenzime* (izozime), care, deși se deosebesc între ele din punct de vedere structural,

---

[1] *Bernal, John Desmond* (1901—1971), chimist, fizician și filozof englez, profesor la Universitatea din Londra, membru de onoare al Academiei R.S. România, a efectuat cercetări în domeniul cristalografiei și al biochimiei cu ajutorul metodei difracției radiațiilor *Roentgen*.

A elaborat numeroase lucrări privind originea vieții pe planeta noastră, filozofia și sociologia, fiind unul dintre fondatorii scientologiei.

— legătura ionică între gruparea $-\overset{+}{N}H_3$ a unui rest de acid diaminocarboxilic și gruparea $-COO^-$ a unui rest de acid monoaminocarboxilic;

— legătura de hidrogen între hidroxilul unui rest de tirozină și carboxilul unui rest de acid monoaminocarboxilic (aspartic și glutamic);

— legături apolare prin forțe *van der Waals*, stabilite între radicali de hidrocarburi, ca de exemplu, legătura între un rest de serină și unul de α-alanină.

Structura tridimensională (terțiară) a unei enzime a fost determinată — după cum s-a mai amintit — de biochimistul american D.C. *Phillips* și colaboratorii în 1965 prin metoda difracției radiațiilor *Roentgen*. Este vorba de enzima numită lizozim (muramidază) (E.C. 3.2.1.17) care face parte din clasa hidrolazelor.

În alcătuirea multor enzime intră mai multe catene polipeptidice (*monomeri* sau *protomeri*), unite între ele prin legături disulfurice, legături de hidrogen sau legături polare într-un *agregat enzimatic* caracterizat prin *structură cuaternară*, care reprezintă cel mai înalt nivel de organizare al macromoleculelor proteice (enzimatice).

Termenul de structură cuaternară datează din 1958, cînd a fost introdus de *Bernal*[1].

Enzima din clasa *liazelor*, numită *aldolază* (E.C. 4.1.2.13) sau *fructozo*-1, 6-*difosfat*-D-*gliceraldehid*-3-*fosfatliaza*, a cărei masă moleculară este de 160 000 uam, conține patru monomeri identici, avînd deci și mase moleculare egale (40 000 uam).

Pe cale experimentală s-a constatat, în 1960, existența unor forme moleculare numite *izoenzime* (izozime), care, deși se deosebesc între ele din punct de vedere structural,

---

[1] *Bernal, John Desmond* (1901—1971), chimist, fizician și filozof englez, profesor la Universitatea din Londra, membru de onoare al Academiei R.S. România, a efectuat cercetări în domeniul cristalografiei și al biochimiei cu ajutorul metodei difracției radiațiilor *Roentgen*.

A elaborat numeroase lucrări privind originea vieții pe planeta noastră, filozofia și sociologia, fiind unul dintre fondatorii scientologiei.

Scanned with OKEN Scanner

chimic, fizic și imunologic, totuși manifestă aceeași activitate enzimatică. De exemplu, la electroforeza în gel de agar, amidon, poliacrilamidă etc. a oxidoreductazei numită *lactat dehidrogenază*, LDH, (E.C. 1.1.1.27) s-a observat pe *electroforegrame* existența a două izoenzime numite, în funcție de proveniența lor, izoenzima H de la Heart (engl. inimă), separată din miocardul puiului de găină, și izoenzima M de la Muscle (engl. mușchi), izolată din mușchiul pectoral al acestuia. Pe electroforegrama lactat dehidrogenazei provenită de la alte animale s-a constatat existența a cinci izoenzime, dintre care prima și ultima, situate la marginile electroforegramei, sînt izoenzima H și respectiv izoenzima M, iar izoenzimele 2, 3 și 4 au poziții și însușiri intermediare. Drept urmare, izoenzimele tetramerului lactat dehidrogenazei au structurile: HHHH ($=H_4$), HHHM ($=H_3M$), HHMM ($=H_2M_2$), HMMM ($=HM_3$) și MMMM ($=M_4$).

Lactat dehidrogenaza care catalizează dehidrogenarea acidului L-lactic la acid piruvic:

$$CH_3-CHOH-COOH + NAD^+ \underset{-2[H]}{\overset{+2[H]}{\rightleftharpoons}} CH_3-CO-COOH + NADH + H^+$$

poate da indicații valoroase în diagnosticarea unor boli grave. Astfel, în timp ce în condiții normale valorile activității lactat dehidrogenazei în serul sanguin sînt de 100—500 u/ml, în infarct, hepatită acută, cancer și leucoză valorile respective depășesc cu mult limita maximă de mai sus.

Activitatea izoenzimelor depinde de mai mulți factori, ca de exemplu, specia, organul, țesutul din care acestea au fost izolate, stadiul dezvoltării organismului respectiv și starea sa normală sau patologică.

3.2. SPECIFICITATEA ENZIMELOR

După cum s-a amintit mai înainte, în treacăt (v. 3.1. Clasificarea enzimelor), apoenzima este partea enzimei care imprimă acesteia o anumită specificitate, în timp ce cofac-

torul enzimatic determină tipul și viteza reacției, pe care enzima considerată o catalizează.

Mai amănunțit spus, prin specificitate enzimatică, în general, se înțelege însușirea fiecărei enzime de a cataliza transformarea unuia sau a mai multor substraturi cu o structură chimică apropiată. Astfel, hidrolazele din subclasele 3.1 și 3.3, de exemplu, catalizează hidroliza esterilor, respectiv a eterilor, iar liazele din subclasele 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 etc. catalizează ruperea legăturilor dintre doi atomi ($\rangle C=C\langle$, $\rangle C=O$, $-C\equiv N$, $\rangle C=S$, respectiv $\rangle C-X$ în care X=F, Cl, Br, I), numindu-se C—C liaze, C—O liaze, C—N liaze, C—S liaze și respectiv C—Halogen liaze.

Deși există numeroase și felurite căi de biodegradare și biosinteză ale compușilor necesari celulelor, din punct de vedere morfologic și funcțional, totuși fiecare enzimă catalizează substratul intracelular numai într-un singur mod, acționînd doar pe o singură cale.

În legătură cu specificitatea enzimelor *E. Fischer* a elaborat încă din 1894 — după cum s-a mai amintit — teoria potrivit căreia fiecare enzimă acționează asupra substratului său întocmai ca o cheie adevărată care, potrivindu-se în broasca unui lacăt, îl poate descuia.

Geometria centrului activ și a catenei polipeptidice enzimatice determină în mod hotărîtor interacția enzimă-substrat.

Specificitatea enzimatică este de patru feluri:

— specificitate absolută de substrat;

— specificitate absolută de grup;

— specificitate relativă de grup;

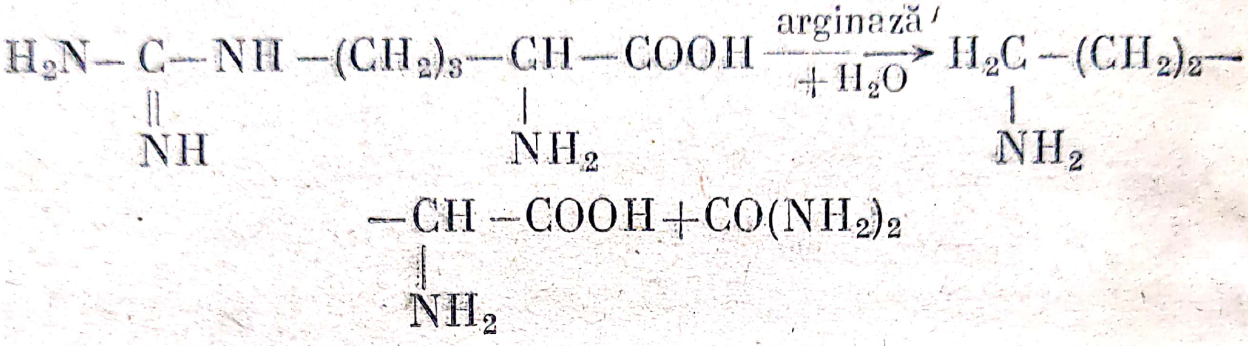
— specificitate sterică absolută (stereospecificitate absolută).

Specificitatea absolută de substrat reprezintă capacitatea unei enzime de a cataliza numai un singur substrat. Asemenea specificitate prezintă, de exemplu, *maltaza* (α-glicozidaza) din bobul de orz, care catalizează numai hidroliza

maltozei în D-glucoză, *ureaza* necesară descompunerii hidrolitice a ureei în CO_2 și NH_3:

$$CO(NH_2)_2 \xrightarrow[+H_2O]{\text{urează}} CO_2 + 2\ NH_3$$

precum și *arginaza* (E.C. 3.5.3.1.) care catalizează hidroliza L-argininei în L-ornitină și uree:



Prin specificitate absolută de grup se înțelege însușirea unei enzime de a cataliza mai multe substraturi cu o structură chimică apropiată.

Specificitate de acest fel manifestă, de exemplu, maltaza din drojdia de bucătărie, care catalizează hidroliza atît a maltozei cît și a altor compuși cu legături α-glicozidice.

Specificitatea relativă de grup reprezintă însușirea acelor enzime care acționează specific doar asupra unor legături chimice existente în substrat, fiind total inactive față de structura chimică a acestuia.

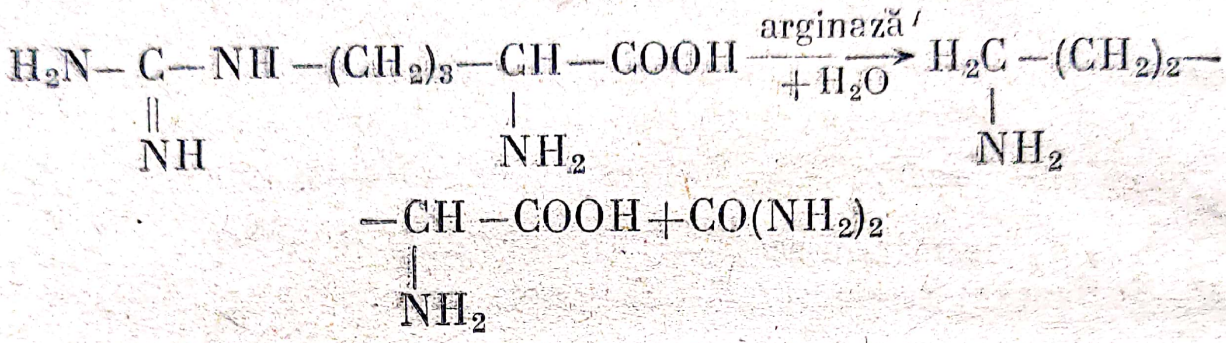
În categoria enzimelor cu asemenea însușire intră, de exemplu, *lipazele* care catalizează hidroliza marei majorități a esterilor (trigliceride, digliceride, monogliceride și alte lipide cu structuri mai complexe), *fosfataza alcalină* (E.C. 3.1.3.1.) și *fosfataza acidă* (E.C. 3.1.3.2.), necesare hidrolizei esterilor fosforici ai alcoolilor primari și secundari, ai unor cicloli, ai glucidelor, mononucleotidelor etc., precum și enzimele proteolitice, indispensabile hidrolizei legăturilor peptidice dintr-un mare număr de compuși în frunte cu proteinele.

Prin stereospecificitate absolută se înțelege însușirea acelor enzime care acționază numai asupra unuia dintre cei doi antipozi optici sau dintre cei doi izomeri geometrici. De exemplu, lactat dehidrogenaza care oxidează — după cum

maltozei în D-glucoză, *ureaza* necesară descompunerii hidrolitice a ureei în CO_2 și NH_3:

$$CO(NH_2)_2 \xrightarrow[+H_2O]{\text{ureză}} CO_2 + 2\ NH_3$$

precum și *arginaza* (E.C. 3.5.3.1.) care catalizează hidroliza L-argininei în L-ornitină și uree:



Prin specificitate absolută de grup se înțelege însușirea unei enzime de a cataliza mai multe substraturi cu o structură chimică apropiată.

Specificitate de acest fel manifestă, de exemplu, maltaza din drojdia de bucătărie, care catalizează hidroliza atît a maltozei cît și a altor compuși cu legături α-glicozidice.

Specificitatea relativă de grup reprezintă însușirea acelor enzime care acționează specific doar asupra unor legături chimice existente în substrat, fiind total inactive față de structura chimică a acestuia.

În categoria enzimelor cu asemenea însușire intră, de exemplu, *lipazele* care catalizează hidroliza marei majorități a esterilor (trigliceride, digliceride, monogliceride și alte lipide cu structuri mai complexe), *fosfataza alcalină* (E.C. 3.1.3.1.) și *fosfataza acidă* (E.C. 3.1.3.2.), necesare hidrolizei esterilor fosforici ai alcoolilor primari și secundari, ai unor cicloli, ai glucidelor, mononucleotidelor etc., precum și enzimele proteolitice, indispensabile hidrolizei legăturilor peptidice dintr-un mare număr de compuși în frunte cu proteinele.

Prin stereospecificitate absolută se înțelege însușirea acelor enzime care acționază numai asupra unuia dintre cei doi antipozi optici sau dintre cei doi izomeri geometrici. De exemplu, lactat dehidrogenaza care oxidează — după cum

s-a spus mai înainte — acidul L-lactic la acid piruvic, nu exercită nici o acțiune catalitică față de acidul D-lactic, iar fumaraza, venind în contact cu un amestec de acid fumaric și acid L-malic, catalizează numai transformarea acidului fumaric în acid L-malic:

$$\begin{matrix} HOOC-CH \\ \| \\ HC-COOH \end{matrix} \xrightarrow[+H_2O]{\text{fumarază}} HOOC-CH_2-CHOH-COOH$$

3.3. MECANISMUL CATALIZEI ENZIMATICE

Mecanismul catalizei enzimatice este, în general, asemănător celui obișnuit, clasic, al catalizei neezimatice. Enzimele, ca și catalizatorii clasici, micșorează energia de activare a reactanților și implicit grăbesc stabilirea echilibrului chimic.

Micșorarea energiei de activare (v. fig. 3.1.) se datorește formării unor complecși labili enzimă-substrat numiți și complecși *Michaelis-Menten:*

$$\underset{E}{\text{Enzimă}} + \underset{S}{\text{Substrat}} \rightleftharpoons \underset{ES}{\text{Enzimă—Substrat}}$$

Din interacția enzimei cu substratul său rezultă produsul (produșii) de reacție și enzima E potrivit reacțiilor reversibile:

$$E + S \rightleftharpoons ES \rightleftharpoons P + E$$

În reacția enzimatică precedentă enzima E unindu-se prin situsul său catalitic activ cu substratul S, rezultă complexul labil ES, bogat în energie, fapt ce determină micșorarea energiei de activare a moleculelor substratului S.

Existența complexului enzimatic *Michaelis-Menten* a fost dovedită spectrofotometric, în cazul catalazei și peroxidazei, constatîndu-se, între altele, că adiția apei oxigenate ca substrat are loc la nivelul ionului Fe^{3+} din constelația porfirinică a primei enzime amintite.

Notîndu-se constantele de viteză cu k_1, k_2, k_3 și k_4, reacția precedentă poate fi scrisă astfel:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \underset{k_4}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} P + E$$

În orice moment al unei reacții enzimatice, conform teoriei stării staționare, vitezele de formare și de dezagregare ale complexului ES fiind aproximativ egale între ele, concentrația acestuia [ES], trebuie să fie practic constantă pentru un scurt interval de timp. De aceea, în funcție de reacțiile chimice de mai sus, condiția stării staționare este dată de relația:

$$k_1[E][S] + k_4[E][P] = k_2[ES] + k_3[ES]$$

Întrucît la începutul reacției concentrația produsului de reacție, [P], este foarte mică, produsul k_4 [E][P] poate fi neglijat, iar relația precedentă devine:

$$k_1[E][S] = [ES]k_2 + k_3$$

de unde

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = \frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_M$$

Constanta K_M se numește constanta *Michaelis* în onoarea biochimistului *L. Michaelis* și reprezintă afinitatea chimică a enzimei E față de substratul S.

Valoarea acestei constante poate fi concretizată și printr-o reprezentare grafică. Astfel, dacă se omite existența complexului ES ecuațiile precedente:

$$E + S \rightleftharpoons ES \rightleftharpoons P + E$$

pot fi reduse doar la ecuația:

$$E + S \rightleftharpoons P + E$$

în care

$$\vec{v}_1 = k_1[E][S]$$
$$\overleftarrow{v}_2 = k_2[P][E]$$

Scanned with OKEN Scanner

În condițiile echilibrului chimic:

$$\vec{v}_1 = \vec{v}_2$$

sau

$$k_1[E][S] = k_2[P][E]$$

de unde

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{[P][E]}{[E][S]} = \frac{[P]}{[S]}$$

Constanta de echilibru, K, este, prin urmare, egală cu raportul dintre concentrația produsului de reacție [P] și concentrația substratului [S]. Enzimele influențează, prin urmare, vitezele reacțiilor și nicidecum constantele de viteză și deci constanta de echilibru, K, care reprezintă raportul lor, k_1/k_2.

Considerînd [S] pe axa absciselor (fig. 3.5.) și viteza v a unei reacții enzimatice pe axa ordonatelor, hiperbola din

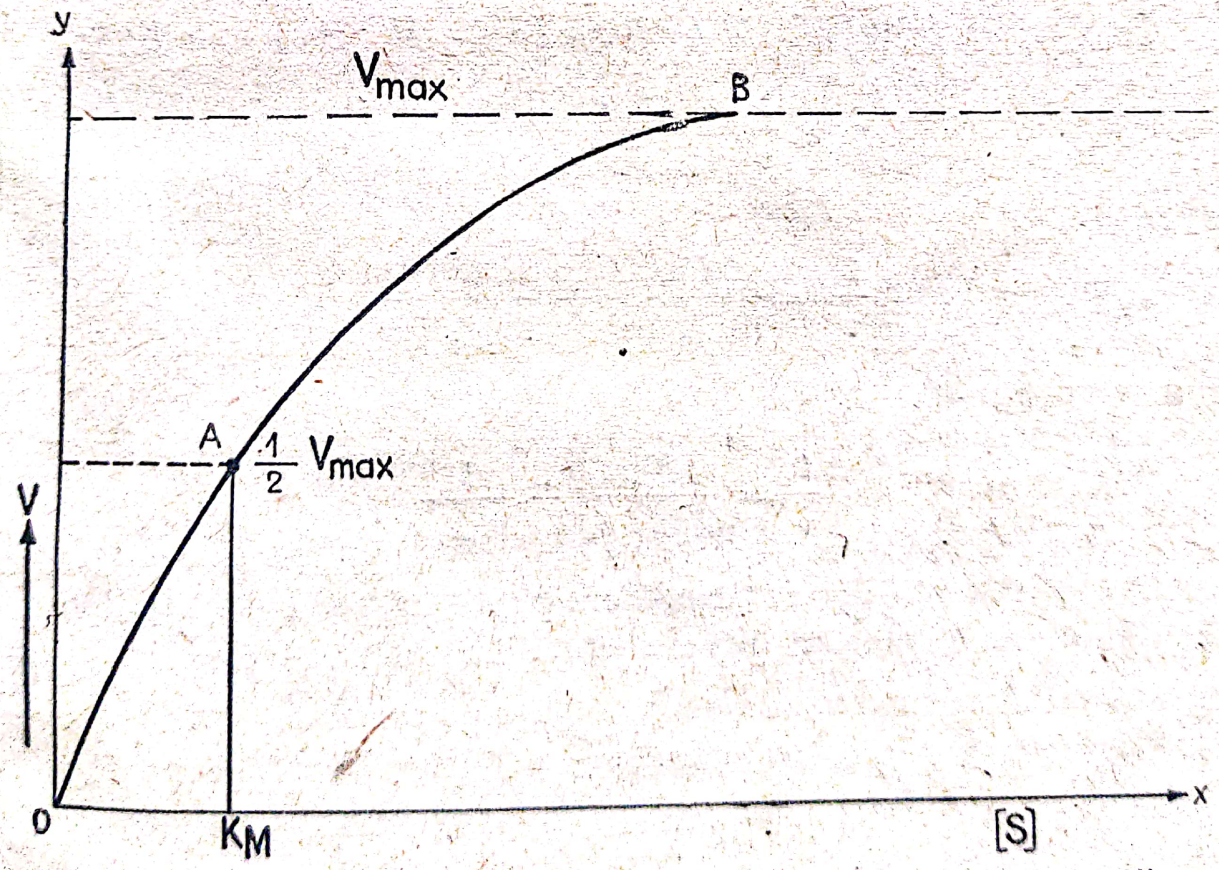


Fig. 3.5. Reprezentare schematică a variației vitezei unei reacții enzimatice în funcție de concentrația substratului: K_M — constanta *Michaelis*.

figura amintită reprezintă variația vitezei reacției respective în funcție de concentrația substratului.

În punctul A al curbei pînă la care jumătate din numărul macromoleculelor de enzimă s-a combinat cu molecule de substrat, viteza v a reacției enzimatice reprezintă jumătate din valoarea sa maximă:

$$v = V_{max}/2$$

Concentrația substratului, [S], în punctul A în care viteza reacției enzimatice v reprezintă jumătatea valorii sale maxime se numește constantă *Michaelis*.

Ținîndu-se seama de legea acțiunii maselor și de constanta *Michaelis*, s-a ajuns la ecuația *Michaelis-Menten*:

$$v = \frac{V_{max}\,[S]}{K_M + [S]}$$

Reciproca ecuației *Michaelis - Menten* adică:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{V_{max}[S]}$$

sau

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{max}\,[S]} + \frac{[S]}{V_{max}\,[S]}$$

sau

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M}{V_{max}[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

se numește ecuație *Lineweaver - Burk*, deoarece a fost introdusă pentru prima oară de cercetătorii *Lineweaver* și *Burk*.

Ultima ecuație este de forma:

$$y = ax + b$$

și reprezintă ecuația unei drepte care nu trece prin origine, în care $y = 1/v$, $a = K_M/V_{max}$, $x = 1/[S]$ și $b = 1/V_{max}$.

Scanned with OKEN Scanner

În ecuația:

$$y = ax + b$$

pentru $y = 0$

$$x = -\frac{a}{b}$$

înlocuindu-se b cu $\frac{1}{V_{max}}$ și a cu $\frac{K_M}{V_{max}}$, rezultă:

$$x = -\frac{\frac{1}{V_{max}}}{\frac{K_M}{V_{max}}} = -K_M$$

În ecuația:

$$y = ax + b$$

pentru $x = 0$

$$y = b$$

În ecuația *Lineweaver - Burk* pentru $1/[S] = 0$, se obține:

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{max}}$$

În figura 3.6 dreapta reprezentată de ecuația de mai sus intersectează axa Ox în punctul a cărui abscisă este $-1/K_M$ și axa Oy în punctul a cărui ordonată este $1/V_{max}$, panta dreptei, $tg\alpha$, fiind KM/V_{max}.

În ultimele două decenii au fost descoperite numeroase exemple de autoreglare a unor reacții enzimatice întîlnite în unele biosinteze, în care produsul final are însușirea de a inhiba prin feedback o anumită treaptă enzimatică. Astfel de proces enzimatic determinat de un produs final de reacție poartă numele de *retroinhibiție* prin *feedback*.

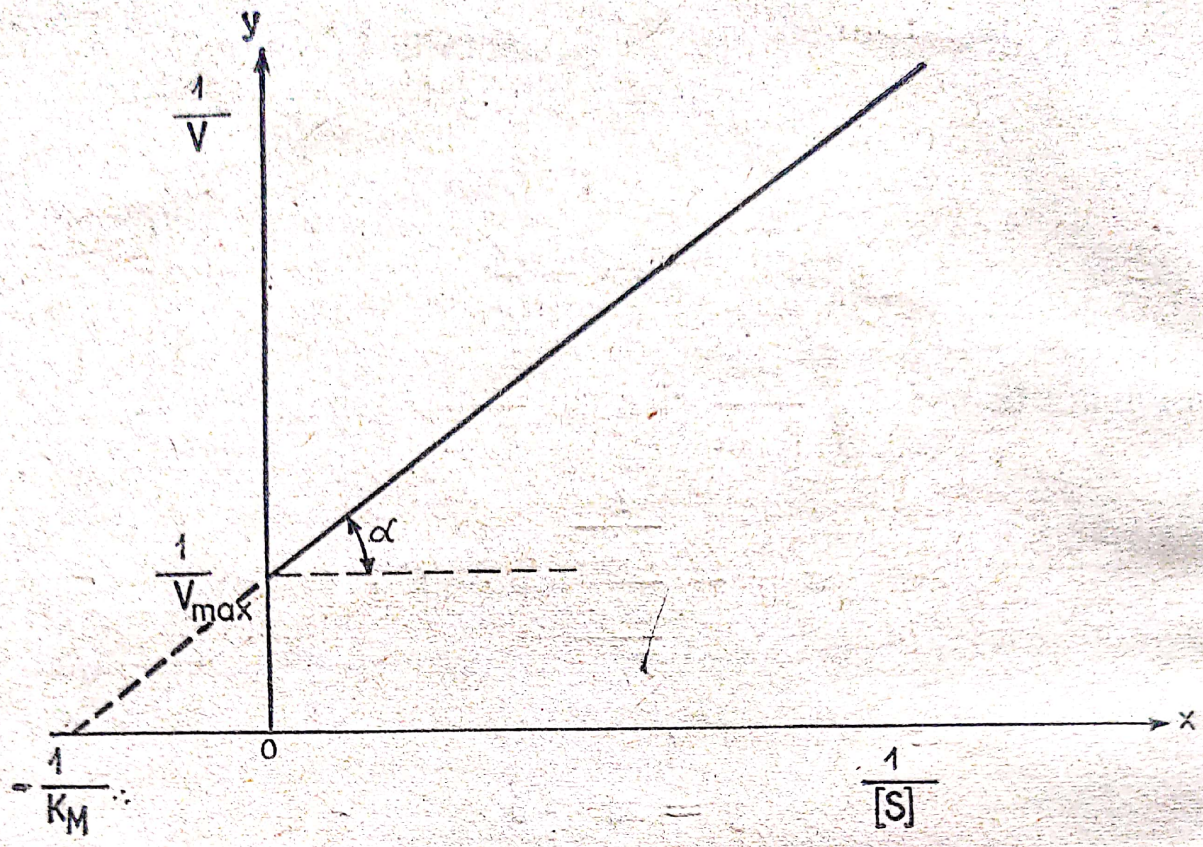


Fig. 3.6. Reprezentare grafică a ecuației *Lineweaver-Burk*.

Să presupunem că precursorul A este transformat în produsul final P de-a lungul unor reacții consecutive, catalizate de enzimele $E_1, E_2, \ldots, E_n$:

$$A \xrightarrow{E_1} B \xrightarrow{E_2} C \rightarrow \ldots \xrightarrow{E_n} P$$

Cînd concentrația produsului final P, [P], depășește o anumită limită maximă, se produce autoreglarea prin feed-back a uneia dintre treptele enzimatice de mai sus, blocîndu-se temporar biosinteza respectivă.

Produsul final P în exces poate fi consumat în diferite biosinteze, biodegradat cu eliberarea energiei potențiale inclusă în aceasta sau acumulat eventual sub formă de depozit în celulă, concentrația produsului final, [*P*], micșorîndu-se cu mult sub limita la care reacția enzimatică a fost blocată, retroinhibiția dispare și procesul biosintezei este reluat.

3.4. SUBSTRAT ENZIMATIC, SITUS CATALITIC, ȘI SITUS ALLOSTERC, ICENTRU CATALITIC CENTRU ACTIV

Enzimele sînt — după cum s-a mai amintit — singurele proteine biocatalitice sau singurii biocatalizatori proteinici. De aceea structurile primară-cuaternară, adică cele patru niveluri de organizare și structurare ale proteinelor, sînt oglindite din punct de vedere structural de macromoleculele de mare complexitate ale enzimelor. Este firesc, prin urmare, ca însușirile generale ale enzimelor să reflecte într-o anumită măsură însușirile proteinelor.

Spre deosebire însă de structura proteinelor neenzimatice, nebiocatalitice, enzimelor le sînt caracteristice anumite zone, cunoscute sub numele de *situsuri* (lat. *sino*, *sinere*, *sivi*, *situm*, a lăsa și *situs*-us, structură). Unele situsuri numite *catalitice*, S.c., oglindesc secvența resturilor de aminoacizi într-o anumită conformație spațială, iar alte situsuri, reflectînd ceea ce numim *allosterism* (gr. *allòs*, alt + gr. *stereòs*, solid, cu trei dimensiuni), adică variația în timp a conformației tridimensionale a enzimelor, poartă numele de *situsuri allosterice*, S.a.

3.4.1. Substrat enzimatic

Prin substrat enzimatic — după cum s-a menționat mai înainte — se înțelege o substanță S care, combinîndu-se cu o anumită enzimă E, este transformată de aceasta din urmă în produsul de reacție P potrivit reacțiilor:

$$S + E \rightleftharpoons (SE) \rightarrow E + P$$

sau reacției mai simple:

$$S \xrightarrow{E} P$$

Este îndeobște cunoscut faptul că orice enzimă se caracterizează prin ceea ce numim *specificitate*, adică prin capacitatea acesteia de a acționa selectiv numai asupra anumitor substraturi. Specificitatea enzimatică se datorește existenței în structura macromoleculei enzimatice a situsului catalitic,

Scanned with OKEN Scanner

între substratul de reacție și situsul amintit existînd o interacție specifică, pe care cataliza enzimatică se bazează.

Pentru ca o substanță dată să-și merite pe deplin denumirea de substrat enzimatic S, trebuie să îndeplinească neapărat condițiile următoare:

— să corespundă parametric și structural specificității unei enzime date;

— cataliza enzimatică să se bazeze exclusiv pe interacția specifică existentă între structura macromoleculei de enzimă și cea a substratului său;

— specificitatea enzimei să fie determinată de existența în structura macromoleculei enzimatice a situsului catalitic.

3.4.2. Situs catalitic

Prin situs catalitic S.c. se înțelege acea *zonă* caracteristică, strict delimitată a unei enzime, în alcătuirea zonei respective întrînd un număr relativ mic de resturi de aminoacizi, care reprezintă laolaltă un ansamblu *geometric*, *perfect ordonat* și *asimetric*, din punct de vedere structural, interacția enzimă-substrat avînd loc numai în cadrul situsului catalitic respectiv.

Activitatea biocatalitică a unei enzime este condiționată între altele — după cum s-a mai spus și cu alt prilej — de structura sa chimică, de configurația sa spațială. Astfel este enzima de tip *globular* numită RNA-ază (v. fig. 3.2.), în care pozițiile principalelor resturi de aminoacizi și ale celor patru punți disulfurice au fost numerotate ca în figura amintită.

Avîndu-se în vedere structura chimică a enzimei de mai sus, se poate deduce ușor că, în timp ce partea sa interioară se caracterizează prin *hidrofobie*, datorită alcătuirii sale din resturi de aminoacizi cu lanțuri nepolare, partea sa exterioară, fiind formată din resturi de aminoacizi cu catene polare, este *hidrofilă*.

Transferul electronilor, protonilor sau al unor grupări funcționale care are loc între enzimă și substratul acesteia,

Scanned with OKEN Scanner

legat de situsul catalitic, este asigurat doar de partea hidrofobă a moleculei enzimatice. La stabilirea legăturii chimice dintre molecula amintită și substrat iau parte grupări funcționale, ca de exemplu, HO-, -SH, $-NH_2$, -COOH și heterociclul imidazolic din lanțurile resturilor de aminoacizi. Astfel de grupări iau parte atît fiecare în parte cît și laolaltă la stabilirea legăturii chimice enzimă-substrat ES, producînd astfel reacția enzimatică.

În figura 3.7 sînt reprezentate schematic grupările funcționale ale enzimei E, adică a_1E, a_2E și dE, care interacționează cu grupările funcționale ale situsului catalitic S.c. și cu cele ale substratului S.

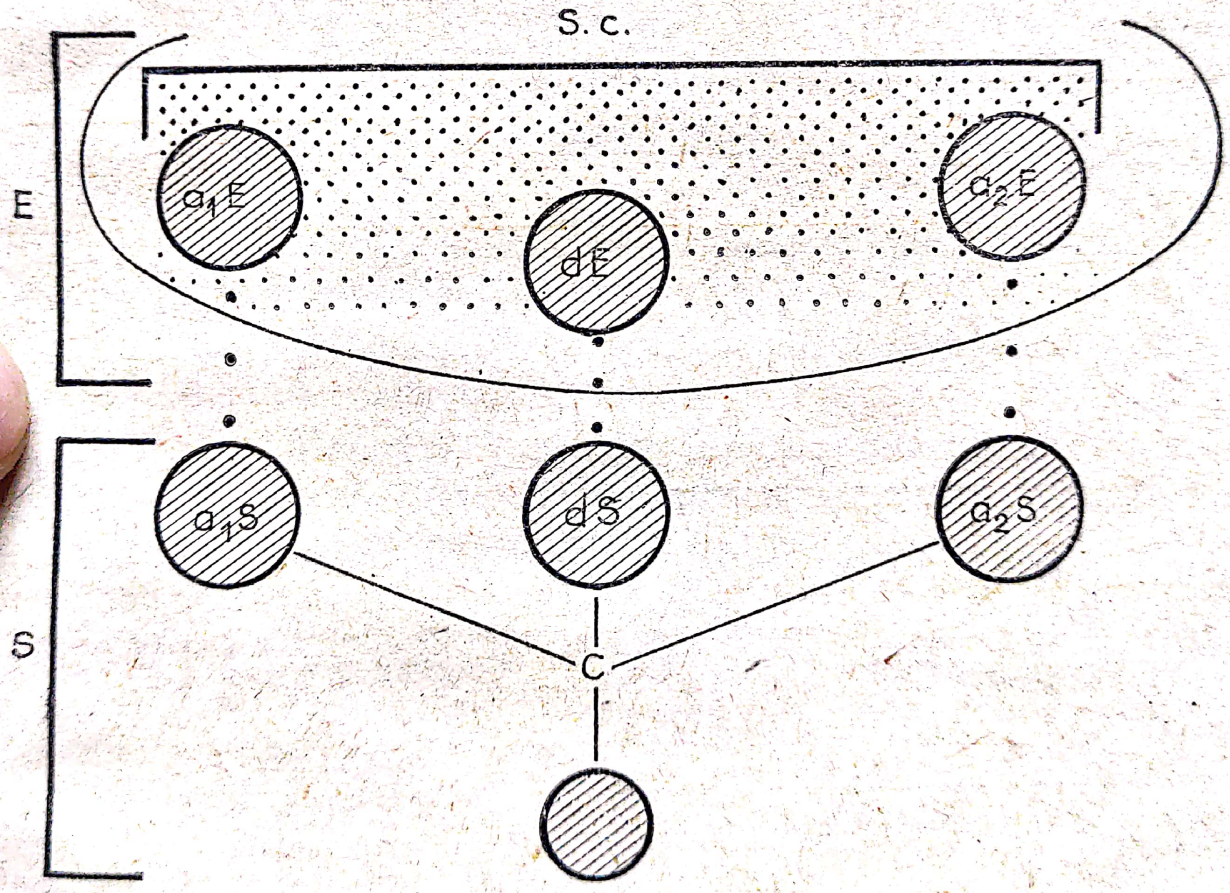


Fig. 3.7. Reprezentare schematică a grupărilor funcționale ale enzimei E care interacționează cu grupările funcționale ale situsului catalitic S.c. și cu cele ale substratului S: a_1E, a_2E, dE — grupări funcționale ale enzimei în interacție cu grupări funcționale ale situsului catalitic; a_1S, a_2, dS — grupări funcționale ale substratului S în interacție cu grupări funcționale ale enzimei.

Scanned with OKEN Scanner

În figura 3.8. este reprezentată schematic formarea situsului catalitic. Reactivitatea chimică și interacția resturilor aminoacizilor din situsul catalitic se datoresc structurii spațiale a moleculei enzimatice. Această structură, căpătînd prin înfășurare o conformație stabilă, determină ca unele grupări funcționale ale resturilor de aminoacizi-distanțați (A, B, C) din structura primară a lanțului polipeptidic să se apropie spațial între ei pînă la 0,2 nm. În urma contactării grupărilor funcționale amintite are loc formarea situsului-catalitic.

Enzima proteolitică izolată din pancreasul bovinelor, numită *alfachimotripsină* (=α-Chtr), E.C. 3.4.4.5., hidrolizează legăturile amidice, esterazice și peptidice, formate de

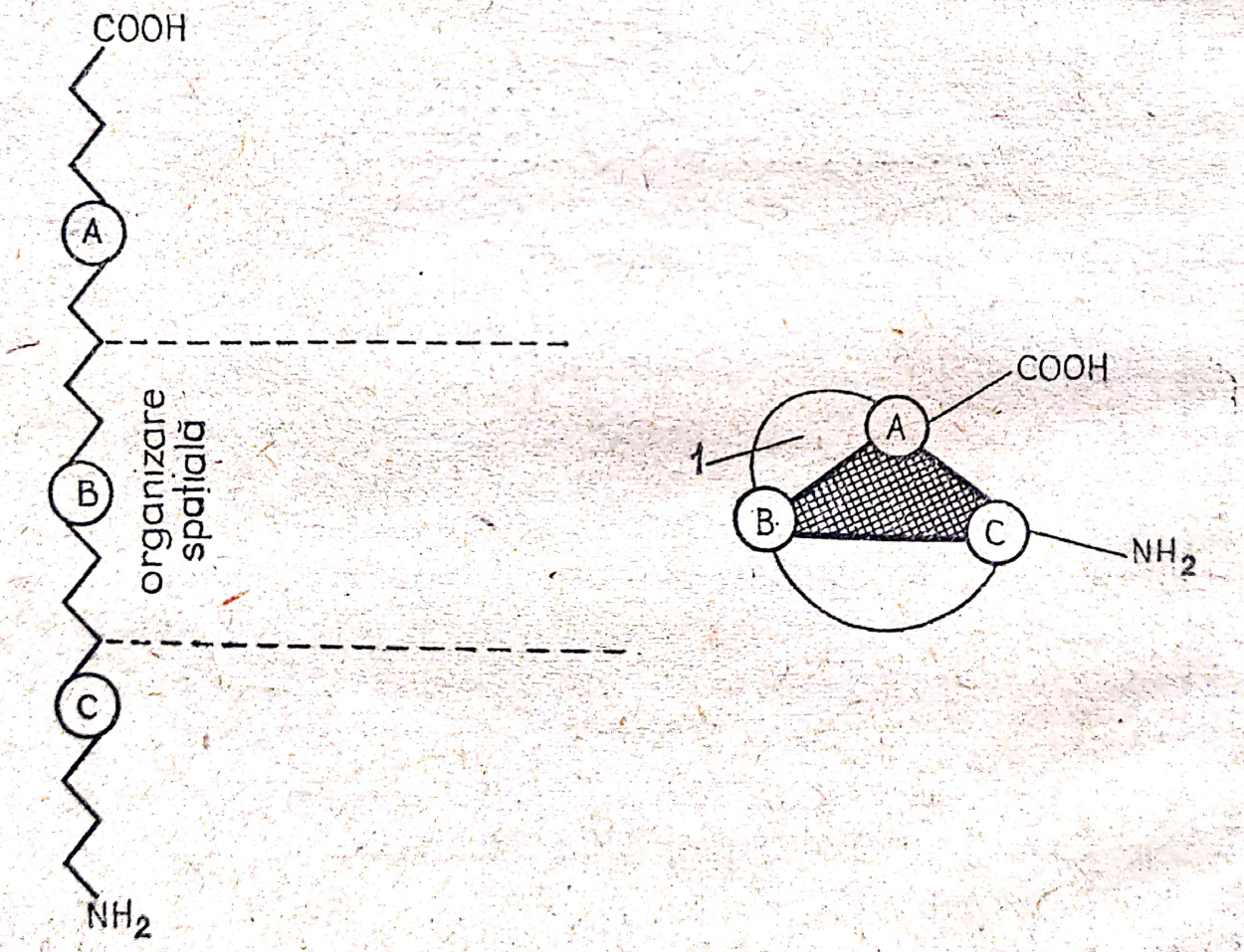


Fig. 3.8. Formarea situsului catalitic: A,B,C — grupări funcționale ale resturilor de aminoacizi din situsulcatalitic; *1* — situs catalitic.

Scanned with OKEN Scanner

carboxilul aminoacizilor. Grupările funcționale esențiale ale situsului catalitic al alfachimotripsinei sînt heterociclul imidazolic al histidinei din poziția 57 a lanțului polipeptidic hidroxilul serinic din poziția 195, între grupările funcționale amintite intercalîndu-se (195-57) (=138) resturi ale altor aminoacizi.

Aminoacizii existenți sub formă de resturi în macromolecula unei enzime sînt de patru feluri: *neesențiali*, *structurali*, *auxiliari* și *catalitici* (de contact), între aminoacizii situsului catalitic și ceilalți aminoacizi din restul macromoleculei enzimatice existînd deosebiri radicale. Dintre aminoacizii amintiți mai sus cei catalitici sînt cei mai însemnați, deoarece fac parte din alcătuirea situsului catalitic și realizează legătura directă a acestuia cu substratul. Resturile acestor aminoacizi intervin:

— ca agenți de complexare a substratului stabilindu-se interacții ionice respectiv covalente;

— ca donatori sau acceptori de electroni și de protoni în mecanismul reacției catalizate;

— să stabilească o topografie corespunzătoare în molecula de enzimă, necesară interacției substratului și coenzimei.

Interacția aminoacizilor structurali care menține de fapt o conformație ordonată și stabilă a moleculei enzimatice în ansamblul său, precum și interacția aminoacizilor auxiliari care imprimă flexibilitate regiunilor din vecinătatea situsului catalitic, contribuie la asigurarea formei geometrice a acestuia, la realizarea a ceea ce numim geometria situsului catalitic.

3.4.3. Situs allosteric

Enzimele *oligomere*, incluzînd cel puțin două subsisteme (subunități) numite enzime *allosterice*, cunoscute prin rolul îndeplinit de acestea în reglarea enzimelor, conțin pe lîngă situsul catalitic și un *situs allosteric*.

Scanned with OKEN Scanner

Existența și caracteristicile situsului allosteric decurg din *teoria allosterică*, elaborată în vederea explicării mecanismelor reglării unor reacții metabolice pe cale enzimatică. În cadrul acestor mecanisme de reglare prin intermediul interacțiilor allosterice ceea ce numim *efector allosteric*, este legat de situsul allosteric și, în funcție de activarea sau inhibiția produsă, efectorul allosteric poate fi *activator*, respectiv *inhibitor*, modulînd astfel tranzițiile macromoleculei enzimatice între diversele conformații posibile.

Menționăm că prin astfel de tranziții datorate efectorului allosteric pot avea loc efectele reglatoare ale enzimelor allosterice. Prin enzime allosterice se înțeleg de obicei enzimele a căror activitate poate fi inhibată temporar de efectorii allosterici.

În figura 3.9. este reprezentată schematic o enzimă allosterică.

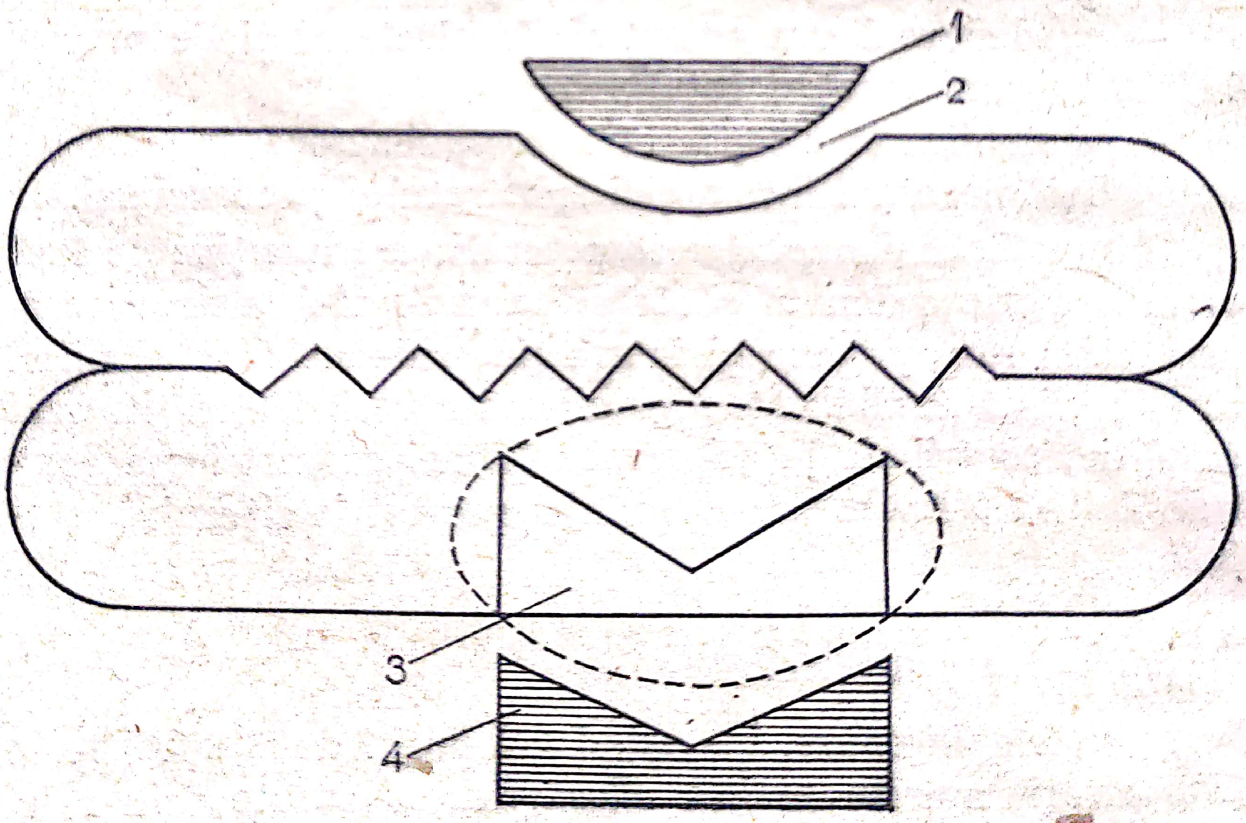


Fig. 3.9. Reprezentare schematică a unei enzime allosterice: *1* — efector allosteric; *2* — situs allosteric; *3* — situs catalitic; *4* — substrat.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.4. Centru catalitic

În timp ce enzimele *holoproteide* acționează direct asupra substraturilor respective doar cu ajutorul situsurilor catalitice, enzimele *heteroproteide* își exercită acțiunea catalitică enzimă-substrat prin intermediul situsurilor catalitice și al cofactorilor enzimatici (coenzime, grupări prostetice și metale). Prin urmare, spre deosebire de enzimele holoproteide care, neavînd cofactori enzimatici acționează asupra substraturilor doar cu ajutorul situsurilor catalitice, enzimele heteroproteide, avînd cofactorii amintiți, se folosesc atît de situsurile catalitice cît și de cofactorii respectivi, pentru ca activitatea catalitică a enzimelor să poată deveni o realitate.

Toate grupările chimice active ale oricărei enzime care iau parte la desfășurarea unei reacții catalizate enzimatic sînt asamblate în ceea ce în enzimologie se numește *centru catalitic*.

Cînd o enzimă este holoproteidă și activitatea sa catalitică este posibilă doar în prezența situsului catalitic, noțiunile de situs catalitic și centru catalitic sînt sinonime, între ele putîndu-se pune semnul egal:

centru catalitic = situs catalitic

Cînd însă o enzimă este heteroproteică, centrul catalitic al acesteia include și cofactorul enzimatic (coenzimă și/sau metal):

Centru catalitic = situs catalitic + coenzimă + metal

Centrul catalitic al oricărei apoenzime, fiind responsabil de activitatea biocatalitică a acesteia, se mai numește și *centru activ*.

Numărul centrelor active variabil de la o enzimă la alta a fost determinat de biochimistul american *J.M. Klotz* și colaboratorii în 1946.

Centrul activ — despre care s-a mai amintit — „recunoaște" substratul, rezultînd complexul foarte activ ES (enzimă-substrat).

„Recunoașterea" substratului de către centrul activ se datorește complementarismului existent din punct de vedere stereochimic și geometric între enzimă și substrat.

Geometria centrului activ și a catenei polipeptidice enzimatice determină în mod hotărîtor interacția ES.

Pe cale experimentală s-a constatat de asemenea că activitatea unor enzime poate fi intensificată datorită ionilor Fe^{2+} și Fe^{3+}, Cu^{+} și Cu^{2+}, Co^{2+}, Mo^{2+} și Mo^{4+}, Zn^{2+}, Mn^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+} și K^{+}. Astfel, activitatea unor oxidoreductaze poate fi intensificată de ionii Fe^{2+} și Fe^{3+}, Mo^{2+} și Mo^{4+}, Cu^{+} și Cu^{2+}.

În reacțiile în care are loc transferul unui rest de acid ortofosforic sau în care coenzima care trece de la o enzimă la alta este ATP sau esterul trifosforic al oricărei alte nucleotide, prezența ionilor Mg^{2+} este absolut necesară.

Enzimele a căror activitate crește sau scade, în funcție de mărirea sau micșorarea concentrației ionilor metalici existenți în mediul de reacție, se numesc *enzime obișnuite* sau *metalodependente* și reprezintă 4/5 din numărul total al enzimelor cunoscute pînă în prezent. Celelalte enzime (1/5), numite metaloenzime, conțin anumiți ioni metalici în centrele active ale acestora și se comportă ca niște complecși enzime-ioni metalici.

Diferențierea unei enzime obișnuite de o metaloenzimă se poate face cu ajutorul unui alt ion metalic adecvat, cu care reacționează chimic, dînd un complex-ion metalic:

$$E + M^{n+} \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} EM^{n+}$$

în care E reprezintă enzima;

M^{n+} — ionul metalic;
k_1 — constanta de viteză a reacției directe ($\rightarrow$);
k_2 — constanta de viteză a reacției inverse ($\leftarrow$);
EM^{n+} — complexul enzimă-ion metalic format.

Cînd E este o enzimă obișnuită, complexul EM^{n+} este labil și k_2 este mai mare decît zero. Cînd însă E este o meta-

Scanned with OKEN Scanner

loenzimă, complexul EM^{n+} este stabil și k_2 este egală cu zero, echilibrul chimic fiind deplasat numai spre dreapta.

Între enzimele obișnuite și metaloenzime există și alte deosebiri, dintre care vor fi amintite doar cele de importanță majoră. Astfel, pe cînd activitatea enzimelor obișnuite crește în prezența ionilor oricărui metal și descrește în lipsa acestora fără însă a dispărea integral, activitatea metaloenzimelor crește numai datorită ionilor Cu^{+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, Mo^{2+}, Mo^{4+} și dispare complet în lipsa ionilor amintiți.

Complexul EM^{n+}, reacționînd chimic cu substratul S al enzimei, formează complexul $EM^{n+}S$:

$$EM^{n+} + S \rightleftharpoons EM^{n+}S$$

în care E reprezintă enzima obișnuită, respectiv metaloenzima.

Activitatea unei metaloenzime poate fi inhibată prin intermediul unor substanțe numite *inhibitori enzimatici*[1].

Inhibitorul enzimatic reacționează cu metaloenzima EM^{n+} fie potrivit reacției:

$$EM^{n+} + nI \rightleftharpoons EM^{n+}I_n$$

în care complexul metaloenzimă-inhibitor rezultat este stabil și inactiv, fie conform reacției:

$$EM^{n+} + nI \rightarrow E + M^{n+}I_n$$

în care ionul metalic din metaloenzima este îndepărtat prin formarea complexului ion metalic-inhibitor.

---

[1] Inhibitorii enzimatici formează cu ionii metalici din metaloenzime complecși stabili, numiți complecși *chelatici* sau *chelați*. În cazul metaloenzimelor care conțin unul dintre ionii cuprului, zincului și fierului, inhibitorii cei mai puternici sînt ionii cianură CN^{-}, azida de sodiu, NaN_3, monoxidul de carbon, CO, și sulfiții, $M^{I}_2SO_3$. Ca inhibitor poate fi folosit acidul etilendiaminotetraacetic, EDTA, dimetilglioxima (diacetildioxima), ditizona (difeniltiocarbazona) etc.

Scanned with OKEN Scanner

Se realizează una sau alta dintre reacțiile de mai sus, în funcție de stabilitatea relativă a complecșilor EM^{n+} și $M^{n+}I_n$.

Între metaloenzimă și inhibitor stabilindu-se un echilibru chimic în care constanta respectivă se numește *constantă de inhibiție* k_i, inhibiția se numește *reversibilă*.

Inhibiția reversibilă poate fi *competitivă* și *necompetitivă*.

În inhibiția competitivă substratul și inhibitorul, avînd o structură apropiată, reacționează simultan și unul și altul cu același centru activ al enzimei, luînd naștere atît complexul enzimă-substrat:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \underset{k_3}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} P + E$$

cît și complexul enzimă-inhibitor, EI:

$$E + I \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} EI$$

În inhibiția necompetitivă inhibitorul se combină cu alt situs al enzimei diferit de cel catalitic activ. În astfel de inhibiție pe lîngă cele trei reacții precedente are loc și reacția în care ia naștere complexul enzimă-substrat-inhibitor, ESI, inactiv:

$$ES + I \rightleftharpoons ESI$$

Variațiile liniare ale vitezelor reacțiilor enzimatice inhibate competitiv și necompetitiv — despre care s-a amintit mai sus — pot fi reprezentate grafic în mod asemănător. Astfel, în figura 3.10. dreapta 1 care întretaie axele Ox și Oy în aceleași puncte și are aceeași pantă ca dreapta din figura 3.9, reprezintă variația vitezei unei reacții enzimatice fără inhibitor; dreapta 2 care întretaie axa Ox în punctul a cărui abscisă este $-1/K'_M$ și axa Oy în același punct ca dreapta *1*, avînd însă altă pantă, $tg\alpha$, egală cu K_M/V_{max}, reprezintă variația vitezei unei reacții enzimatice în prezența unui inhibitor competitiv.

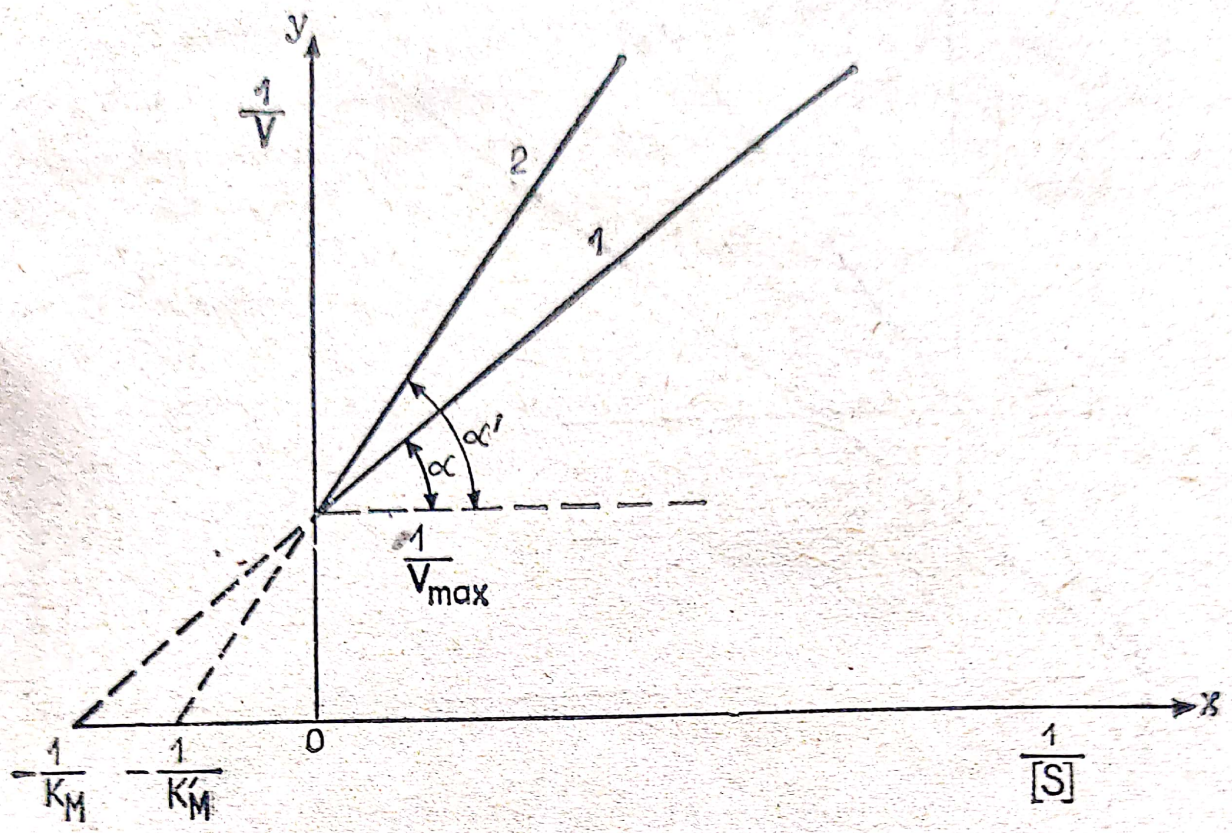


Fig. 3.10. Reprezentare grafică a variațiilor liniare ale vitezelor unor reacții enzimatice desfășurate fără inhibitor *(1)* și cu inhibitor competitiv *(2)*.

În figura 3.11, dreapta *1* care întretaie axele *Ox* și *Oy* în aceleași puncte și are aceeași pantă ca dreapta din figura 3.9 și ca dreapta *1* din figura 3.10, reprezintă variația vitezei unei reacții enzimatice fără inhibitor; dreapta *2* care întretaie axa *Ox* în același punct ca dreapta *1* și axa *Oy* în punctul a cărui ordonată este $1/V'_{max}$ și are altă pantă, tgα, egală cu K_M/V'_{max} reprezintă variația vitezei unei reacții enzimatice în prezența unui inhibitor necompetitiv.

Vitezele reacțiilor enzimatice cresc cu temperatura, dublîndu-se pentru fiecare ridicare cu 10°C a temperaturii și înjumătățindu-se pentru fiecare coborîre a temperaturii cu același număr de grade.

Activitatea unei enzime depinde de numeroși parametri, dintre care vom menționa în primul rînd temperatura și *p*H-ul. Astfel, din punct de vedere termic, activitatea unei enzime este maximă numai la *temperatura optimă* a acesteia.

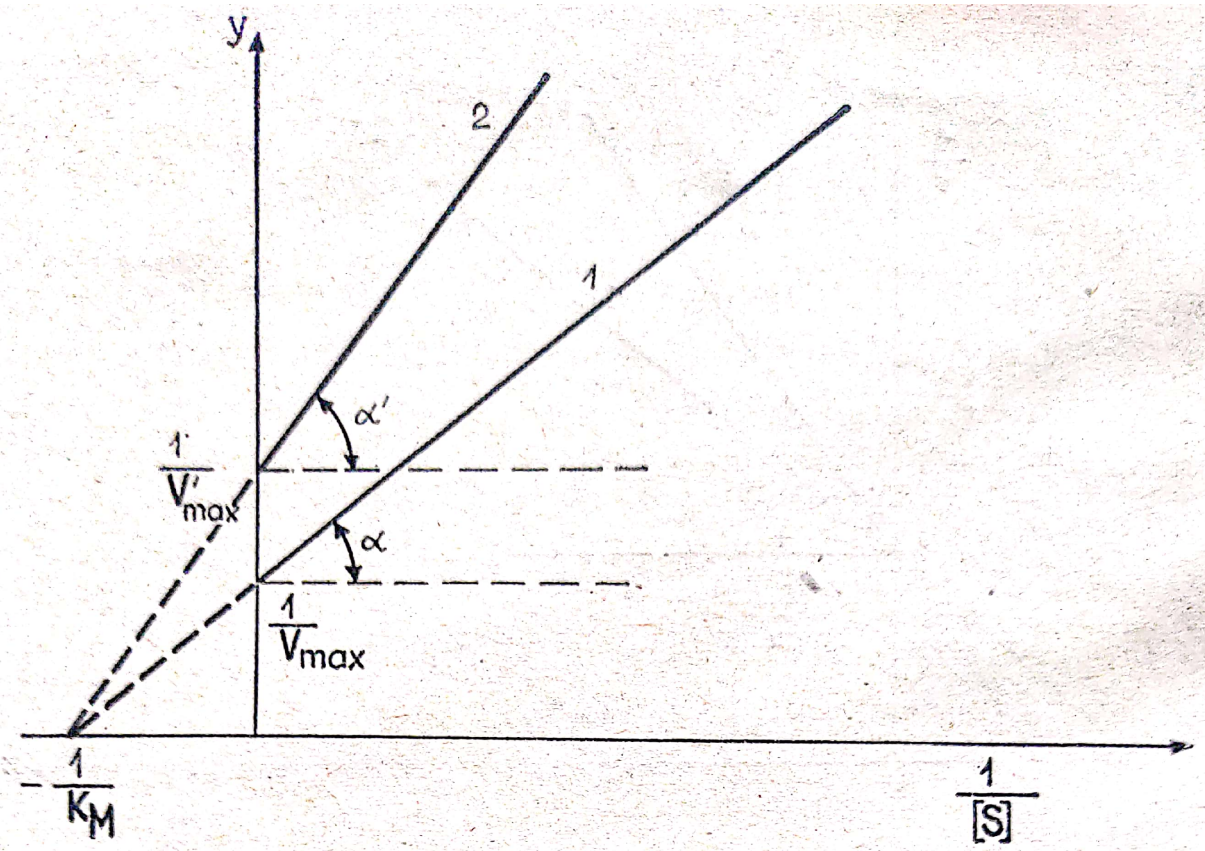


Fig. 3.11. Reprezentare grafică a variațiilor liniare ale vitezelor unor reacții desfășurate fără inhibitor *(1)* și cu inhibitor necompetitiv *(2)*.

Temperatura optimă a enzimelor din celule animale este reprezentată în condiții fiziologice normale de temperatura medie a organismului, căruia celulele respective îi aparțin.

La temperaturi mai mari decît cea optimă activitatea unei enzime descrește tot mai mult, tinzînd către zero odată cu denaturarea apoenzimei (fig. 3.12). În schimb însă temperatura optimă a enzimelor din bacteriile existente în apele termale este practic egală cu temperatura lor intracelulară datorită adaptării la mediu a acestor microorganisme.

Activitatea enzimatică este în general maximă pentru valori ale *p*H-ului cuprinse între 5 și 9, cu excepția unor enzime, ca de exemplu, pepsinaza și arginaza. Astfel, activitatea enzimatică este maximă în cazul pepsinazei la *p*H = 1,8, mediul stomacal fiind puternic acid, iar în cazul arginazei în prezența ionilor Mn^{2+} este la *p*H = 10.

Principalele proprietăți ale enzimelor fiind prezentate mai înainte, s-a subliniat — pe cît a fost cu putință — în-

Scanned with OKEN Scanner

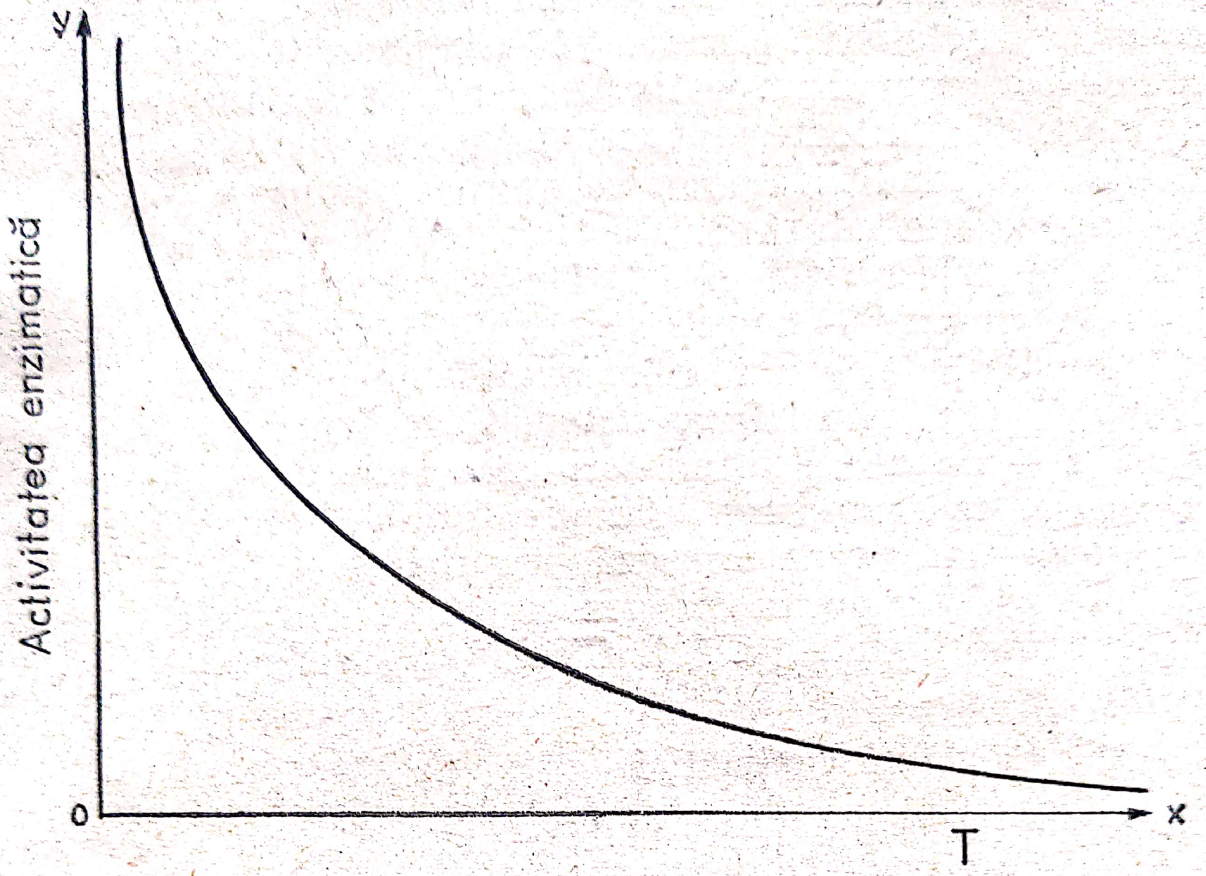


Fig. 3.12. Reprezentare grafică a descreşterii activităţii unei enzime cu creşterea temperaturii.

semnătatea majoră a acestor compuşi ca biocatalizatori ai unui mare număr de reacţii chimice care se desfăşoară în mediul intracelular. Atît reacţiile chimice de *dezasimilaţie* în care se dezvoltă energie, numite reacţii *exergonice*, a căror totalitate reprezintă *catabolismul*, cît şi reacţiile chimice de *asimilaţie* în care se consumă energie, numite reacţii *endergonice*, al căror ansamblu constituie *anabolismul*, au loc în condiţii fiziologice normale numai datorită enzimelor.

Biochimismul (chimismul viului), reprezentînd totalitatea reacţiilor chimice din celulele vii, ar fi de neînţeles fără aportul enzimelor.

În laboratoarele de analiză din clinici determinîndu-se activitatea unor enzime existente în diferite ţesuturi şi mai ales în serul sanguin, s-au pus la punct numeroase metode de *diagnostic enzimatic*. Este cunoscut faptul că fiecare or-

gan posedă un anumit *echipament enzimatic*, un *spectru enzimatic* caracteristic, care reflectă particularitățile biochimismului din organul respectiv. Deși marea majoritate a enzimelor se află în toate organele, totuși activitatea enzimatică variază în condiții fiziologice normale și patologice de la un organ la altul. Astfel, activitatea unor enzime, ca de exemplu, GTP, GOT și LDH poate oglindi — după cum s-a mai amintit — apariția și evoluția anumitor boli.

Considerînd că din cele relatate mai înainte, ne-am obișnuit cu nomenclatura sistematică (funcțională) a enzimelor — singura dealtminteri care beneficiază de confirmarea și recomandarea Uniunii Internaționale a Biochimiștilor — în cele ce urmează, vor fi incluse în tabelul 3.1 principalele enzime în ordinea crescîndă a celor șase menționate mai înainte (v. 3.1. Clasificarea enzimelor).

3.5. Cofactori enzimatici

Unele vitamine hidrosolubile în frunte cu vitaminele complexului B (v.2.2.1. Vitamine ale „complexului B") îndeplinesc rolul de activatori ai proceselor enzimatice sub numele de cofactori enzimatici.

3.5.1. Adenozin-5′-trifosfat (ATP)

Este cunoscut faptul că, prin oxidarea compușilor macromoleculari, hipoentropici, ajunși sub formă de alimente în organismele monocelulare, se dezvoltă o cantitate mare de energie, care este transportată de adenozin-5′-trifosfat la nivelul proceselor intracelulare endergonice (consumatoare de energie).

Cele două legături hidrolizabile din molecula de ATP se numesc — după cum s-a mai amintit (v.2.2.1.13. Coenzima A) — legături *macroergice* (~).

ATP constituie „motorul" unui mare număr de procese metabolice, unitatea de măsură a energiei, „valuta curentă" a organismului viu.

Cantitatea de ATP produsă zilnic de organismul unui om adult este în jur de 73 kg, egală cu greutatea corporală a

Scanned with OKEN Scanner

Principalele enzime clasificate conform nomenclaturii sistemice

Cod	Enzimă	Denumirea sistematică
E.C. 1.1.1.1.	Alcool dehidrogenază ADH	Alcool: NAD oxido-reductază
E.C. 1.1.1. 27	Lactat dehidrogenază LDH	L-lactat: NAD xi-doreductază
E.C. 1.1.1. 37	Malat dehidrogenază MDH	L-malat:NAD oxido-reductază
E.C. 1.1.3.4.	Glucozo oxidază	β-D-glucozo: oxigen oxidoreductază
E.C. 1.2.1.3	Aldehid dehidro-genază	Aldehid: NAD oxido reductază
E.C. 1.2.4.1.	Piruvat dehidroge-nază	Piruvat: lipoat oxi-doreductază
E.C. 1.3.99.1.	Succinat dehidroge-nază	Succinat: oxidoreduc-tază
E.C. 1.4.1.1	Alanin dehidro-genază	L-alanin: NAD oxi-doreductază
E.C. 1.6.1.1	NAD oxidoreductaza NAD (P) transhidro-genază	NADP redus: NAD oxireductază

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1. (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistemică
E.C. 1.11.1.6	Catalaza: $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$	$H_2O_2 : H_2O_2$ oxidoreductază
E.C. 1.11.1.7	Peroxidază: donor + H_2O_2 → donor oxidat + H_2O	DH_2 (donor): H_2O_2 oxidoreductază
E.C. 2.6.1.1	Aminotransferază glutamat-oxaloacetică numită în trecut glutamat oxaloacetat transaminază (GOT)	L-aspartat: 2-oxoglutarat aminotransferază
E.C. 2.7.1.1	Hexokinază	ATP: D-hexozo-6-fosfotransferază
E.C. 2.7.2.2	Carbamat kinază	ATP: carbamat fosfotransferază
E.C. 2.7.3.2.	Creatin kinază	ATP: creatin fosfotransferază
E.C. 2.7.4.3.	Adenilat kinază	ATP: AMP fosfotransferază
E.C. 3.1.1.3	Lipază	Glicerol-ester hidrolază
E.C. 3.1.1.7	Acetilcolinesterază	Acetilcolin hidrolază
E.C. 3.1.3.1	Fosfatază alcalină	Monoesterofosforic fosfohidrolază

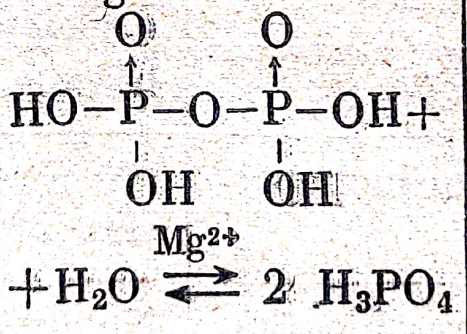
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1. (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistemică
E.C. 3.1.3.2	Fosfatază acidă	Monoesterofosforic fosfohidrolază
E.C. 3.1.3.5	5'-Nucleotidază	5'-ribonucleotid fosfohidrolază
E.C. 3.1.4.1.	Fosfodiesterază	Diester ortofosforic fosfohidrolază
E.C. 3.1.5.1.	Fosfotriesterază	Deoxi-GTP-trifosfo--hidrolază
E.C. 3.2.1.1	α-Amilază	α-1, 4-glucan 4 glucanohidrolază
E.C. 3.2.1.2	β-Amilază	β-1,4-glucan maltohidrolază
E.C. 3.2.1.4	Celulază	β-1,4-glucan glucanohidrolază
E.C. 3.4.1.1	Leucin aminopeptidază	Nu are încă denumire sistemică
E.C. 3.4.2.1	Carboxipeptidază A	Nu are încă denumire sistemică
E.C. 3.4.2.2	Carboxipeptidază B	Nu are încă denumire sistemică
E.C. 3.4.4.1	Pepsină	Nu are încă denumire sistemică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1 (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistematică
E.C. 3.4.4.4	Tripsină	Nu are încă denumire sistemică
E.C. 3.4.4.10	Papaină din latexul de *Carica papaya*	Nu are încă denumire sistemică
E.C. 3.5.1.5	Urează	Ureo-amidohidrolază
E.C. 3.5.2.5	Alantoinază	Alantoin amidohidrolază
E.C. 3.5.3.1	Arginază	L-arginin amidohidrolază
E.C. 3.5.4.1	Citozin dezaminază	Citozin amidohidrolază
E.C. 3.6.1.1	Pirofosfatază anorganică 	Pirofosfat fosfohidrolază
E.C. 3.6.1.3	ATP-ază: $ATP + H_2O = ADP +$ ortofosfat	ATP fosfohidrolază
E.C. 3.6.1.5	Apirază: $ADP + H_2O = AMP +$ ortofosfat	ATP difosfohidrolază

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1 (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistematică
E.C. 3.7.1.1	Oxalilacetază: oxalilacetat + H_2O = oxalat + acetat	Oxalilacetat acetilhidrolază
E.C. 4.1.1.1	Piruvat decarboxilază	2-oxoacid carboxiliaza
E.C. 4.1.1.11	Aspartat 1-decarboxilază	L-aspartat 1-carboxiliaza
E.C. 4.1.1.14	Valin decarboxilază	L-valin carboxiliaza
E.C. 4.1.1.32	Fosfopiruvat carboxilază	GTP: oxaloacetat carboxi-liază
E.C. 4.1.1.33	Pirofosfomevalonat decarboxilază	ATP: 5-pirofosfomevalonat carboxiliază
E.C. 4.2.99.1	Hialuronidază	Hialuronat-liază
E.C. 4.3.2.1	Argininosuccinază	L-argininosuccinat arginin-liază
E.C. 4.5.1.1	DDT dehidroclorinază: 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)-etan → 1,1-dicloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)-etilenă + HCl	1,1, 1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)-etan acid clorhidricliază
E.C. 5.1.2.1	Lactat racemaza: L-lactat = D-lactat	Nu are încă denumire sistemică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1 (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistematică
E.C. 5.1.3.2	Galacto-waldenază: UDP glucoză⇌UDP galactoză	UDP glucozo-4-epimerază
E.C. 5.2.1.1	Maleat izomerază: maleat ⇌ fumarat	Maleat cis-trans izomerază
E.C. 5.2.1.3	Retinol izomerază: trans-trans-retinol 11-cis-retinol	Trans-trans-retinol 11-cis-trans-izomerază
E.C. 5.3.1.9	Glucozofosfat izomerază: D-glucozo-6-fosfat⇌D-fructozo-6-fosfat	D-glucozo-6-fosfat-cetol-izomerază
E.C. 5.5.3.1	Fenilpiruvat tautomerază: ceto-fenilpiruvat⇌enol-fenilpiruvat	Fenilpiruvat-ceto--enolizomerază
E.C. 6.3.2.1	Pantotenat sintetaza: ATP + L-pantoat + β-alanină⇌AMP+ pirofosfat + L-pantotenat	L-pantoat: β-alanin ligază (AMP)
E.C. 6.3.3.1	Asparagin sintetază: ATP + L-aspartat + NH_3 = AMP + pirofosfat + L-asparagină	L-aspartat: amoniac ligază (AMP)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1 (continuare)

Cod	Enzimă	Denumire sistematică
E.C. 6.3.4.1.	GMP sintetază: ATP + xantozin-5′-fosfat + NH_3 → →AMP + pirofosfat GMP	xantozin-5′-fosfat: amoniac ligază (AMP)
E.C. 6.3.4.2.	CTP sintetază: ATP + UTP + NH_3 =ADP + ortofosfat + CTP	UTP: amoniac ligază (ADP)
E.C. 6.4.1.1	Piruvat carboxilază: ATP + piruvat + CO_2 + H_2O⇌ADP+ ortofosfat+oxalilacetat	Piruvat: CO_2 ligază (ADP)
E.C. 6.4.1.2	Acetil-CoA carboxilaza: ATP+acetil-CoA+CO_2+H_2O→ ADP+ortofosfat+ +malonil-CoA	Acetil-CoA: CO_2 ligaza (ADP)

acestuia, din care aproximativ 95% (= 69,35) rezultă prin fosforilare la nivelul lanțului respirator terminal. Trebuie subliniat faptul că întreaga cantitate de ATP produsă zilnic de organism este degradată tot de acesta în același interval de timp.

Pentru producerea a 73 kg ATP este nevoie de o cantitate de energie de 4 170 kJ. Pentru fiecare mol de ATP (510 g) este necesară o cantitate de energie de 29,260 kJ, iar ce-

Scanned with OKEN Scanner

lor 4 180 kJ le corespund 143 moli de ATP, adică 143. 510 g = 72,930 kg ATP.

În tabelul 3.2 sînt incluse numele și formulele moleculare ale substanțelor: *adenozina*, (Ado, A), *adenozinmonofosfatul*, AMP, *adenozinmonofosfatul ciclic*, cAMP, *adenozindifosfatul*, ADP, și adenozintrifosfatul, ATP, strîns legate între ele prin compoziție, structură chimică și proprietăți.

Tabelul 3.2

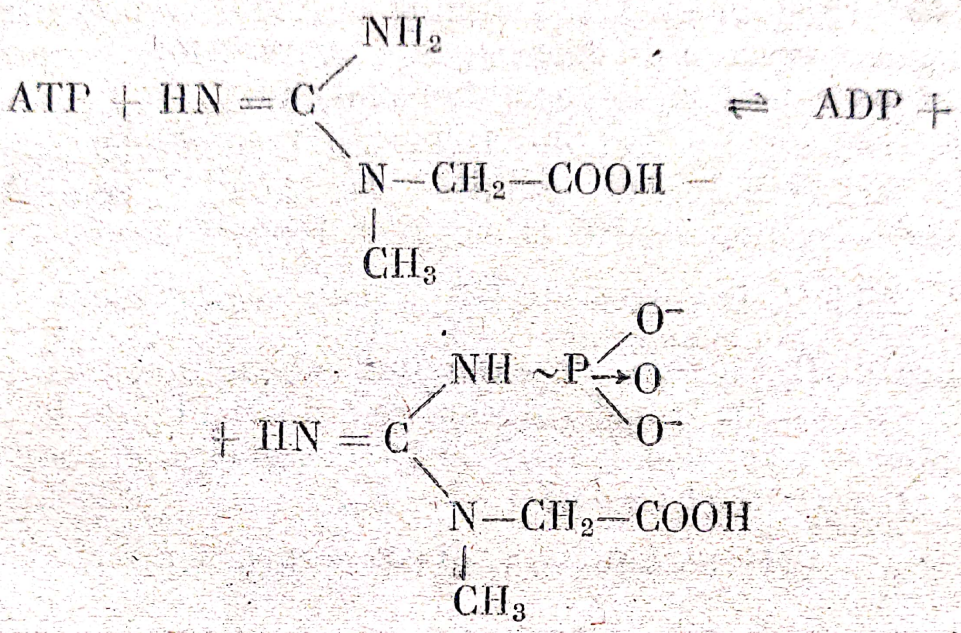
Formulele moleculare ale adenozinei A, adenozinmonofosfatului AMP, adenozinmonofosfatului ciclic cAMP, adenozindifosfatului ADP și adenozintrifosfatului ATP

Substanță	Formulă moleculară
Adenozină, riboziladenină, Ado, A	$C_{10}H_{13}O_4N_5$
Adenozinmonofosfat, AMP	$C_{10}H_{12}O_7N_5P$
Adenozinmonofosfat ciclic, AMP ciclic	$C_{10}H_{12}O_6N_5P$
Adenozindifosfat ADP	$C_{10}H_{12}O_{10}N_5P_2$
Adenozintrifosfat ATP	$C_{10}H_{12}C_{13}N_5P_3$

Reacțiile de fosforilare sînt însoțite în același timp și de un transfer de energie și de aceea au un rol important în organismele vii. Astfel, ATP transferă un rest de H_3PO_4

Scanned with OKEN Scanner

creatinei[1] pentru formarea *creatinfosfatului* CP, numit și *acid creatinfosforic* sau *fosfagen* pentru vertebrate, ATP trecînd în ADP:

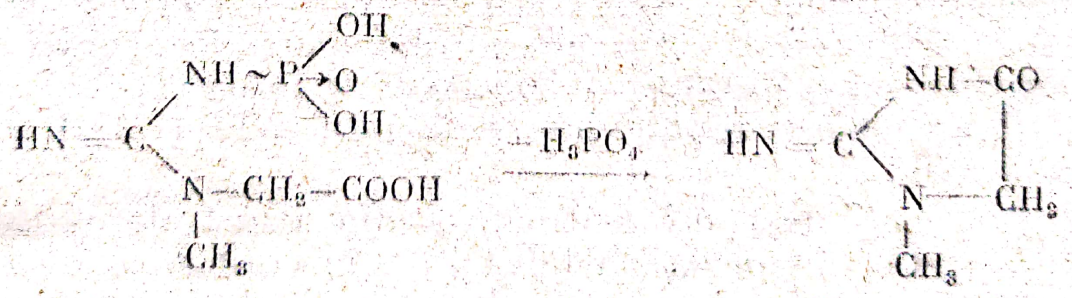


În această reacție intervine *fosfotransferaza*, numită și *creatin kinază* sau ATP: *creatin fosfotransferază* (E.C. 2.7.3.2) (v. tab. 3.1).

Din reacția precedentă pot fi trase următoarele concluzii importante:

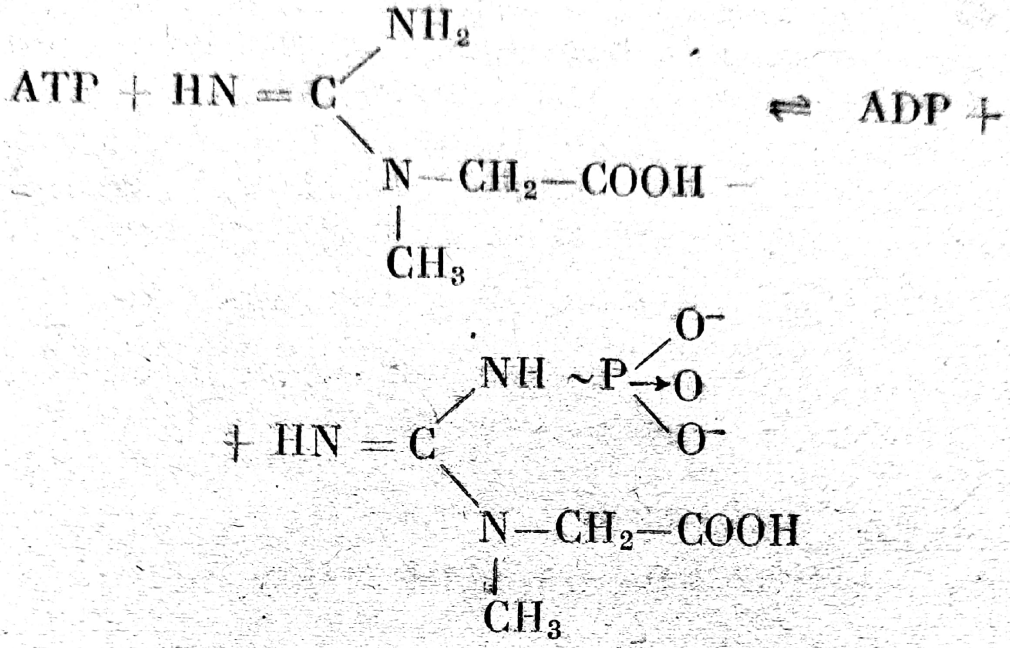
---

[1] Creatina, numită și acid N-*metilguanidinoacetic*, este prezentă sub formă de acid creatinfosforic în contracția musculară. Acest acid, pierzînd un mol de H_3PO_4, formează *creatinină*:



Biosinteza creatinei are loc în parenchimul renal din *glicocol* și *arginină* care pune la dispoziție restul de guanidină, iar metilarea este realizată de metionină. Aceasta din urmă cedează gruparea sa metil în ficat.

creatinei[1] pentru formarea *creatinfosfatului* CP, numit și *acid creatinfosforic* sau *fosfagen* pentru vertebrate, ATP trecînd în ADP:

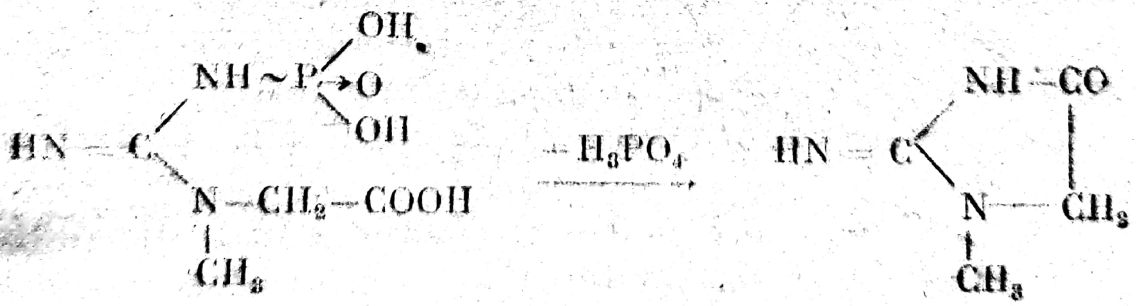


În această reacție intervine *fosfotransferaza*, numită și *creatin kinază* sau ATP: *creatin fosfotransferază* (E.C. 2.7.3.2) (v. tab. 3.1).

Din reacția precedentă pot fi trase următoarele concluzii importante:

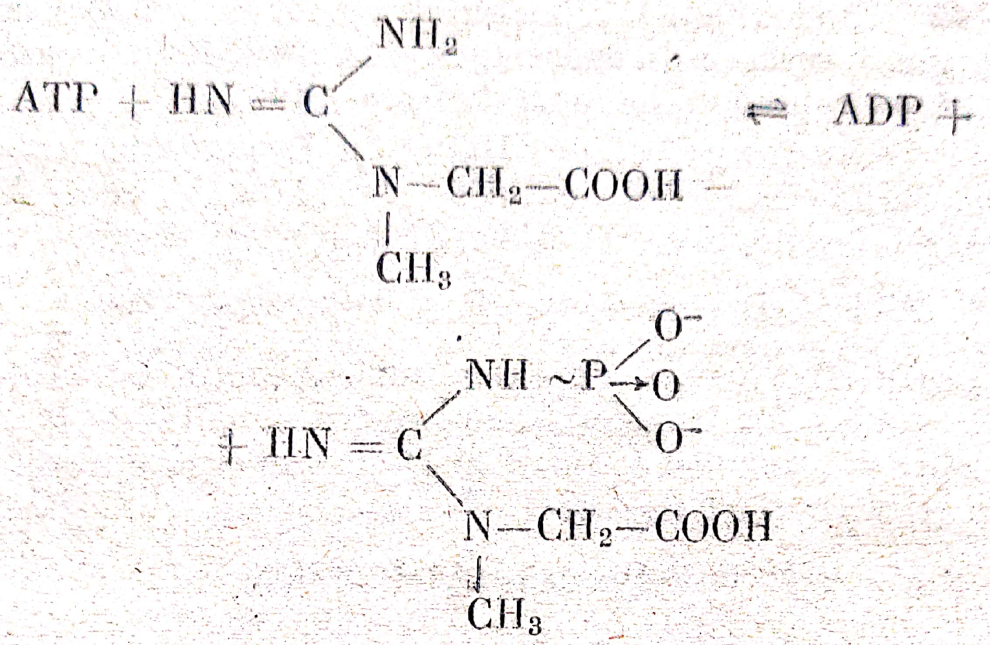
---

[1] Creatina, numită și acid N-*metilguanidinoacetic*, este prezentă sub formă de acid creatinfosforic în contracția musculară. Acest acid, pierzînd un mol de H_3PO_4, formează *creatinină*:



Biosinteza creatinei are loc în parenchimul renal din *glicocol* și *arginină* care pune la dispoziție restul de guanidină, iar metilarea este realizată de metionină. Aceasta din urmă cedează gruparea sa metil în ficat.

creatinei[1] pentru formarea *creatinfosfatului* CP, numit și *acid creatinfosforic* sau *fosfagen* pentru vertebrate, ATP trecînd în ADP:

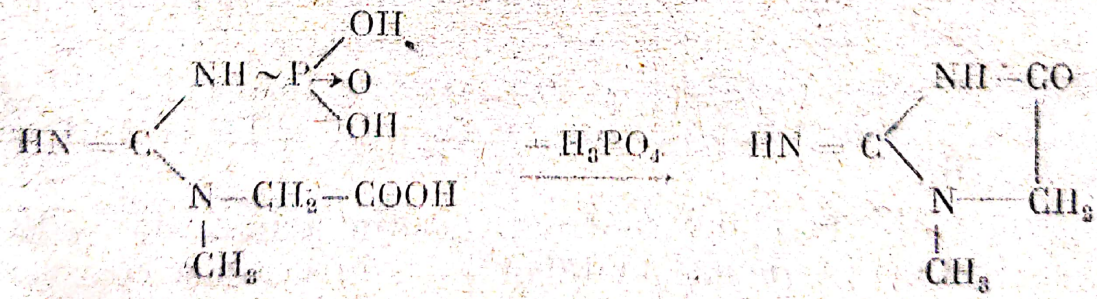


În această reacție intervine *fosfotransferaza*, numită și *creatin kinază* sau ATP: *creatin fosfotransferază* (E.C. 2.7.3.2) (v. tab. 3.1).

Din reacția precedentă pot fi trase următoarele concluzii importante:

---

[1] Creatina, numită și acid N-*metilguanidinoacetic*, este prezentă sub formă de acid creatinfosforic în contracția musculară. Acest acid, pierzînd un mol de H_3PO_4, formează *creatinină*:



Biosinteza creatinei are loc în parenchimul renal din *glicocol* și *arginină* care pune la dispoziție restul de guanidină, iar metilarea este realizată de *metionină*. Aceasta din urmă cedează gruparea sa metil în ficat.

— energia necesară contracției musculare provine din ATP care reprezintă cea mai însemnată sursă de energie chimică pentru țesutul muscular;

— CP, fiind în echilibru chimic cu ATP, reprezintă, la rîndul său, o rezervă de energie, care poate fi folosită pentru regenerarea rapidă a adenozintrifosfatului.

ATP cedează un rest de H_3PO_4 și D-hexozelor sub acțiunea fosfotransferazei numită *hexokinază* sau ATP: D-*hexozo*-6-*fosfotransferază* (E.C. 2.7.1.1):

$$\text{ATP} + \text{D-hexoză} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{D-hexozo-6-fosfat}$$

În cazul D-glucozei, de exemplu, sub acțiunea aceleiași hexokinaze are loc transferul unui rest de H_3PO_4 de la ATP la D-glucoză, rezultînd ADP și D-*glucozo*-6-*fosfat*. Glc-6-P, numit și ester *Robison*:

$$\text{ATP} + \text{D-glucoză} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{Glc-6-P}$$

Un rest de H_3PO_4 este transferat, de exemplu, de ATP la AMP:

$$\text{ATP} + \text{AMP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{ADP}$$

sub acțiunea *fosfotransferazei*, numită *adenilat kinază* sau ATP: AMP *fosfotransferază* (E.C. 2.7.4.3).

Scriindu-se reacția precedentă sub forma:

$$2\ \text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$$

se poate conchide că AMP, ADP și ATP sînt în echilibru chimic și în concentrații oarecum apropiate. Prin urmare, potrivit reacției directe ($\rightarrow$) din ADP se formează ATP și AMP, iar conform reacției inverse ($\leftarrow$) din ATP și AMP rezultă ADP.

Principalii compuși macroergici din punct de vedere bioenergetic sînt incluși în tabelul 3.3 în ordinea crescîndă a valorilor variației energiei libere standard $\Delta G'$ sau ale potențialului de transfer al fosfatului ($-\Delta G'.10^{-3}$).

În molecula adenozintrifosfatului există — după cum s-a mai amintit — două legături macroergice.

Tabelul 3.3

Valorile variației energiei libere standard $\Delta G'$ și ale potențialului de transfer al fosfatului ($= -\Delta G' \cdot 10^{-3}$) în cazul unor compuși macroergici

Compus macroergic	$\Delta G'$, kj/mol	$\Delta G' \cdot 10^3$ kj/mol
Glicerol-1-fosfat	—9,614	0,009
3-Fosfoglicerat	—12,958	0,012
Glucozo-6-fosfat	—13,794	0,013
Fructozo-6-fosfat	—15,884	0,015
Glucozo-1-fosfat	—20,900	0,020
ATP	—29,260	0,029
Acetilfosfat	—42,218	0,042
Creatinfosfat	—43,890	0,043
1,3-Difosfoglicerat	—49,324	0,049
Fosfoenolpiruvat	—53,504	0,053

ATP^{4-} dă prin hidroliză ADP^{3-}, monohidrogenofosfat HPO_4^{2-} și ioni de hidroniu H_3O^+:

$$ATP^{4-} + 2H_2O \rightleftharpoons ADP^{3-} + HPO_4^{2-} + H_3O^+$$

Tabelul 3.3

Valorile variației energiei libere standard $\Delta G'$ și ale potențialului de transfer al fosfatului ($= -\Delta G' \cdot 10^{-3}$) în cazul unor compuși macroergici

Compus macroergic	$\Delta G'$, kj/mol	$\Delta G' \cdot 10^{2}$ kj/mol
Glicerol-1-fosfat	—9,614	0,009
3-Fosfoglicerat	—12,958	0,012
Glucozo-6-fosfat	—13,794	0,013
Fructozo-6-fosfat	—15,884	0,015
Glucozo-1-fosfat	—20,900	0,020
ATP	—29,260	0,029
Acetilfosfat	—42,218	0,042
Creatinfosfat	—43,890	0,043
1,3-Difosfoglicerat	—49,324	0,049
Fosfoenolpiruvat	—53,504	0,053

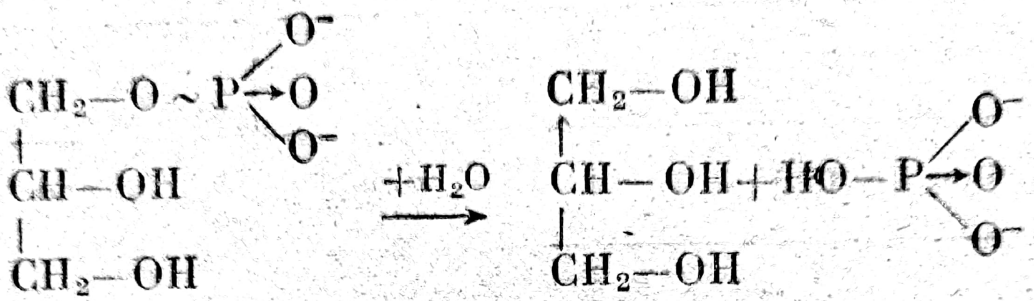
ATP^{4-} dă prin hidroliză ADP^{3-}, monohidrogenofosfat HPO_4^{2-} și ioni de hidroniu H_3O^+:

$$ATP^{4-} + 2H_2O \rightleftharpoons ADP^{3-} + HPO_4^{2-} + H_3O^+$$

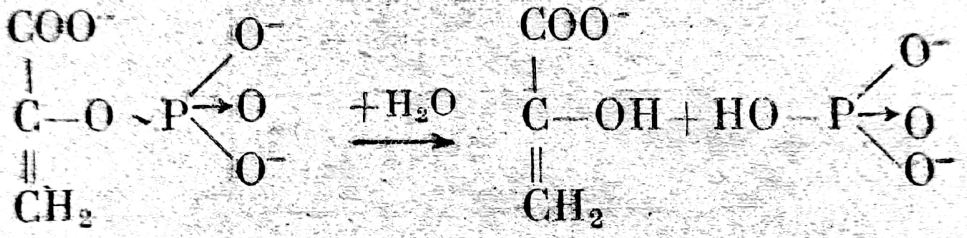
Scanned with OKEN Scanner

variația energiei libere standard, $\Delta G'$, fiind egală cu 29,260 kJ/mol.

Cînd hidrolizează glicerol-1-fosfatul și fosfoenolpiruvatul, PEP, rezultă glicerol și fosfat anorganic:



respectiv piruvat și fosfat anorganic:



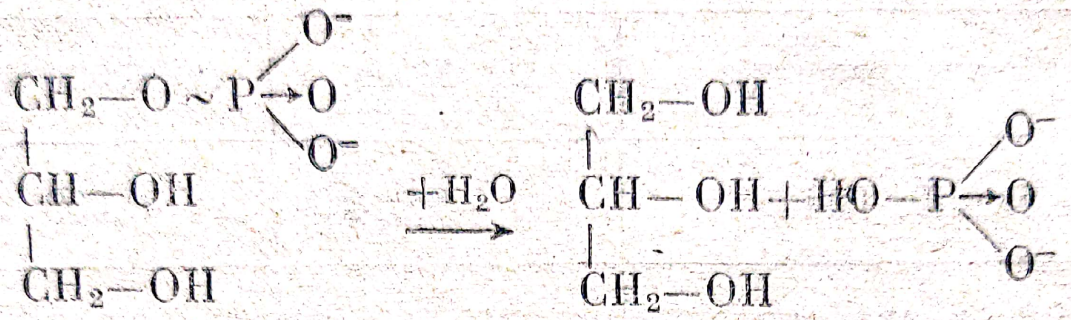
variația enegiei libere standard fiind — 9,614 kJ/mol în primul caz și — 53,504 kJ în ultimul.

Față de variația energiei libere standard în cazul ATP, cea a glicerol-l-fosfatului este de trei ori mai mică, iar a PEP de 1,82 ori mai mare. Din exemplele date rezultă că legăturile $\left(-O \sim P\right)$ sînt de două feluri: *bogate* și *sărace în energie*. Din grupul legăturilor macroergice bogate în energie fac parte cele existente în fosfoenolpiruvat, 1,3-difosfoglicerat, creatinfosfat, acetilfosfat și ATP, iar grupului de legături sărace în energie îi aparțin cele din glicerol-l-fosfat, 3-fosfoglicerat, glucozo-6-fosfat, fructozo-6-fosfat și glucozo-1-fosfat.

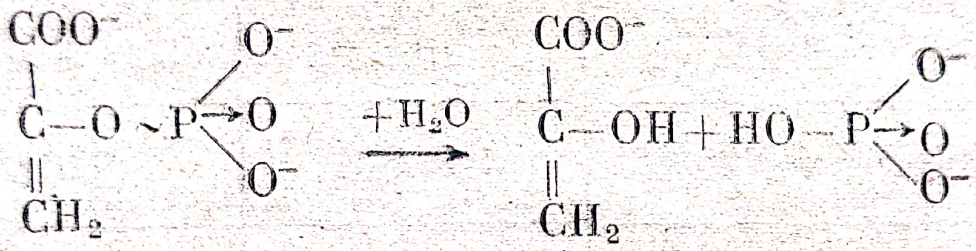
În timp ce pentru formarea unei legături peptidice (-NH—CO—) între două resturi de aminoacizi ajung doar două molecule de ATP, pentru biosinteza a 1 400 molecule de proteine, realizată într-o singură secundă, ar fi necesare 1 400 000 molecule de ATP. Dacă ne referim însă atît la secvența resturilor de aminoacizi în moleculele proteinelor

variația energiei libere standard, $\Delta G'$, fiind egală cu 29,260 kJ/mol.

Cînd hidrolizează glicerol-1-fosfatul și fosfoenolpiruvatul, PEP, rezultă glicerol și fosfat anorganic:



respectiv piruvat și fosfat anorganic:



variația enegiei libere standard fiind — 9,614 kJ/mol în primul caz și — 53,504 kJ în ultimul.

Față de variația energiei libere standard în cazul ATP, cea a glicerol-1-fosfatului este de trei ori mai mică, iar a PEP de 1,82 ori mai mare. Din exemplele date rezultă că legăturile $\left(-O \sim P<\right)$ sînt de două feluri: *bogate* și *sărace în energie*. Din grupul legăturilor macroergice bogate în energie fac parte cele existente în fosfoenolpiruvat, 1,3-difosfoglicerat, creatinfosfat, acetilfosfat și ATP, iar grupului de legături sărace în energie îi aparțin cele din glicerol-1-fosfat, 3-fosfoglicerat, glucozo-6-fosfat, fructozo-6-fosfat și glucozo-1-fosfat.

În timp ce pentru formarea unei legături peptidice (-NH—CO—) între două resturi de aminoacizi ajung doar două molecule de ATP, pentru biosinteza a 1 400 molecule de proteine, realizată într-o singură secundă, ar fi necesare 1 400 000 molecule de ATP. Dacă ne referim însă atît la secvența resturilor de aminoacizi în moleculele proteinelor

cît și la cantitatea de informație acumulată în biosinteza a 1 400 molecule de proteine, realizată în unitatea de timp amintită, ar fi nevoie de 2 100 000 molecule de ATP.

La biosinteza unei molecule de grăsime ajungînd doar opt molecule de ATP, pentru biosinteza a 12 500 molecule de grăsimi diferite realizată într-o secundă sînt necesare 100 000 molecule de ATP.

Pentru realizarea biosintezei într-o singură secundă a tuturor compușilor organici dintr-o celulă de *Escherichia coli*, de exemplu, este nevoie de 2 500 00 molecule de ATP, iar pentru biosinteza acelorași compuși de-a lungul unei diviziuni celulare efectuată în 20 de minute sînt necesare $20 \times 60 \times 2\,500\,000$ ($= 3\,000\,000\,000$) molecule de ATP.

Energia chimică din macromoleculele hipoentropice pătrunse ca alimente în celule vii, eliberată în cursul reacțiilor redox și în celulele *aerobe*[1] și *anaerobe*[2], este stocată sub formă de energie chimică în moleculele cofactorului enzimatic ATP.

ATP, reprezentînd principalul transportor al energiei chimice în cadrul anabolismului și catabolismului celular,

---

[1] Celulele aerobe (prefixul *aero*, aer + gr. *bios*, viață) trăiesc în medii cu O_2 în stare liberă. În celulele aerobe rolul de acceptor al electronilor eliberați în reacția redox:

$$2\ AH_2 + O_2 \xrightarrow{4e^-} 2\ A + 2\ H_2O$$

este îndeplinit de O_2. De aceea modul de viață al celulelor aerobe se numește *aerobioză*.

[2] Celulele anaerobe (gr. *an*, fără + *aero* + bios) se numesc astfel, deoarece sînt capabile să trăiască în lipsa oxigenului molecular O_2. În astfel de celule rolul de acceptor al electronilor eliberați în reacția redox:

$$AH_2 + B \xrightarrow{2e^-} A + BH_2$$

este îndeplinit de substanța B diferită de oxigen. Modul de viață al celulelor anaerobe se numește *anaerobioză*.

cît și la cantitatea de informație acumulată în biosinteza a 1 400 molecule de proteine, realizată în unitatea de timp amintită, ar fi nevoie de 2 100 000 molecule de ATP.

La biosinteza unei molecule de grăsime ajungînd doar opt molecule de ATP, pentru biosinteza a 12 500 molecule de grăsimi diferite realizată într-o secundă sînt necesare 100 000 molecule de ATP.

Pentru realizarea biosintezei într-o singură secundă a tuturor compușilor organici dintr-o celulă de *Escherichia coli*, de exemplu, este nevoie de 2 500 00 molecule de ATP, iar pentru biosinteza acelorași compuși de-a lungul unei diviziuni celulare efectuată în 20 de minute sînt necesare $20 \times 60 \times 2\,500\,000$ ($= 3\,000\,000\,000$) molecule de ATP.

Energia chimică din macromoleculele hipoentropice pătrunse ca alimente în celule vii, eliberată în cursul reacțiilor redox și în celulele *aerobe*[1] și *anaerobe*[2], este stocată sub formă de energie chimică în moleculele cofactorului enzimatic ATP.

ATP, reprezentînd principalul transportor al energiei chimice în cadrul anabolismului și catabolismului celular,

---

[1] Celulele aerobe (prefixul *aero*, aer + gr. *bios*, viață) trăiesc în medii cu O_2 în stare liberă. În celulele aerobe rolul de acceptor al electronilor eliberați în reacția redox:

$$2\,AH_2 + O_2 \xrightarrow{4e^-} 2\,A + 2\,H_2O$$

este îndeplinit de O_2. De aceea modul de viață al celulelor aerobe se numește *aerobioză*.

[2] Celulele anaerobe (gr. *an*, fără + *aero* + bios) se numesc astfel, deoarece sînt capabile să trăiască în lipsa oxigenului molecular O_2. În astfel de celule rolul de acceptor al electronilor eliberați în reacția redox:

$$AH_2 + B \xrightarrow{2e^-} A + BH_2$$

este îndeplinit de substanța B diferită de oxigen. Modul de viață al celulelor anaerobe se numește *anaerobioză*.

ia naștere — după cum s-a mai amintit — în reacția reversibilă:

$$ADP^{3-} + HPO_4^{2-} + H_3O^+ \rightleftharpoons ATP^{4-} + 2\ H_2O$$

În această reacție ADP^{3-} constituie forma descărcată și ATP^{4-} forma încărcată a bateriei celulare reprezentată de reacția cuplată de mai sus.

Atît bacteria monocelulară *Escherichia coli* amintită mai înainte cît și celulele organismelor pluricelulare sînt adevărate „uzine vii", unde cantități uriașe de substanțe, energie și informație se transformă în timp potrivit anumitor legi biologice. Însă în timp ce *Escherichia coli* este un microorganism aerob și *heterotrof*[1], plantele verzi și bacteriile fotosintetizante sînt organisme *autotrofe*.

3.5.2. Tiaminpirofosfat

Tiaminpirofosfatul, TPP, numit și *codecarboxilază*, este coenzima unor liaze, ca de exemplu decarboxilazele (4.1.1) care catalizează reacții de decarboxilare și *cetoacid liazele* (4.1.3) care acționează biocatalitic asupra decarboxilării acizilor tricarboxilici. Mai amănunțit spus, TPP îndeplinește un rol esențial în *decarboxilarea oxidativă* a acidului piruvic în cursul glicolizei și a acidului α—cetoglutaric în procesul denumit de biochimiști *ciclu Krebs*[2]. Decarbo-

[1] Organismele heterotrofe (gr. *hèteros*, altul + gr. *trophè*, hrană) folosesc drept hrană compușii organici sintetizați de organismele autotrofe (gr. *autòs*, el însuși + *trophè*) în mod independent din compuși anorganici. În grupul organismelor autotrofe intră — după cum se știe — plantele verzi și bacteriile fotosintetizante, iar din categoria organismelor heterotrofe fac parte animalele, plantele parazite, saprofite și majoritatea microorganismelor. De aceea plantele verzi și bacteriile fotosintetizante se mai numesc organisme *fotoautotrofe*.

[2] *Krebs*, Sir *Hans Adolf* (n. 1900), biochimist englez de origine germană, profesor la Universitatea Oxford, a efectuat cercetări remarcabile în domeniul enzimologiei, cu precădere asupra fermenților respiratori. A descoperit în colaborare cu *Henseleit* ciclul ornitinic

xilarea oxidativă reprezintă reacția în care un α-cetoacid suferă simultan o decarboxilare și o oxidare.

TPP se află în drojdia de bucătărie, de unde a fost izolat în stare cristalină de K. *Lohmann* în 1937 și preparat mai tîrziu în laborator, confirmîndu-i-se astfel structura chimică prin sinteză.

TPP, $C_{12}H_{15}O_7N_4S^{3-}$, se mai numește în mod impropriu și *cocarboxilază*.

Prin decarboxilare oxidativă a piruvatului trebuie să înțelegem transformarea sa în acetilcoenzimă A și dioxid de carbon. Acest proces enzimatic este catalizat de-a lungul a cinci etape consecutive de un sistem alcătuit din tot atîtea coenzime (TPP, amida acidului lipoic, coenzima A, FAD și NAD^+) și din trei enzime (piruvat dehidrogenaza, dihidrolipoil transacetilaza și dihidrolipoil dehidrogenaza).

Sistemul multienzimatic amintit mai sus există în matrița mitocondrială din miocard și rinichi.

Dihidrolipoil transacetilaza se află în regiunea centrală a acestui sistem (fig. 3.13), la periferia sa există într-o parte piruvat dehidrogenaza, iar în partea opusă dihidrolipoil dehidrogenaza. Este demn de menționat faptul că enzimele, în ordinea în care au fost menționate, se află în proporția 3:2:1. În alcătuirea acestui sistem intră un miez central cu o masă moleculară de 3.10^6 uam și o parte marginală cu masa moleculară de 4.10^6 uam, masa moleculară a întregului sistem multienzimatic fiind suma maselor moleculare precedente (3.10^6 uam + 4.10^6 uam = 7.10^6uam).

Între grupările prostetice ale enzimelor de mai sus există lanțuri flexibile (*a*, *b* și *c*) cu o lungime de 14.10^{-10}m, formate dintr-un radical lipoil legat de gruparea ε-amino a unui rest

---

(Krebs-Henseleit) (ornitină → citrulină → arginină + uree) din ficatul mamiferelor și *ciclul acizilor tricarboxilici* (ciclul ATC) ce-i poartă numele, reprezentînd *placa turnată a metabolismului*, în care acetilcoenzima A ($CH_3-CO \sim SCoA$) rezultată în catabolismul glucidic, lipidic și protidic se transformă pînă la CO_2 și H_2. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru medicină și fiziologie în 1955.

xilarea oxidativă reprezintă reacția în care un α-cetoacid suferă simultan o decarboxilare și o oxidare.

TPP se află în drojdia de bucătărie, de unde a fost izolat în stare cristalină de K. *Lohmann* în 1937 și preparat mai tîrziu în laborator, confirmîndu-i-se astfel structura chimică prin sinteză.

TPP, $C_{12}H_{15}O_7N_4S^{3-}$, se mai numește în mod impropriu și *cocarboxilază*.

Prin decarboxilare oxidativă a piruvatului trebuie să înțelegem transformarea sa în acetilcoenzimă A și dioxid de carbon. Acest proces enzimatic este catalizat de-a lungul a cinci etape consecutive de un sistem alcătuit din tot atîtea coenzime (TPP, amida acidului lipoic, coenzima A, FAD și NAD^+) și din trei enzime (piruvat dehidrogenaza, dihidrolipoil transacetilaza și dihidrolipoil dehidrogenaza).

Sistemul multienzimatic amintit mai sus există în matrița mitocondrială din miocard și rinichi.

Dihidrolipoil transacetilaza se află în regiunea centrală a acestui sistem (fig. 3.13), la periferia sa există într-o parte piruvat dehidrogenaza, iar în partea opusă dihidrolipoil dehidrogenaza. Este demn de menționat faptul că enzimele, în ordinea în care au fost menționate, se află în proporția 3:2:1. În alcătuirea acestui sistem intră un miez central cu o masă moleculară de 3.10^6 uam și o parte marginală cu masa moleculară de 4.10^6 uam, masa moleculară a întregului sistem multienzimatic fiind suma maselor moleculare precedente (3.10^6 uam + 4.10^6 uam = 7.10^6uam).

Între grupările prostetice ale enzimelor de mai sus există lanțuri flexibile (*a*, *b* și *c*) cu o lungime de 14.10^{-10}m, formate dintr-un radical lipoil legat de gruparea ε-amino a unui rest

---

(Krebs-Henseleit) (ornitină → citrulină → arginină + uree) din ficatul mamiferelor și *ciclul acizilor tricarboxilici* (ciclul ATC) ce-i poartă numele, reprezentînd *placa turnată a metabolismului*, în care acetilcoenzima A (CH_3—CO ~ SCoA) rezultată în catabolismul glucidic, lipidic și protidic se transformă pînă la CO_2 și H_2. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru medicină și fiziologie în 1955.

Scanned with OKEN Scanner

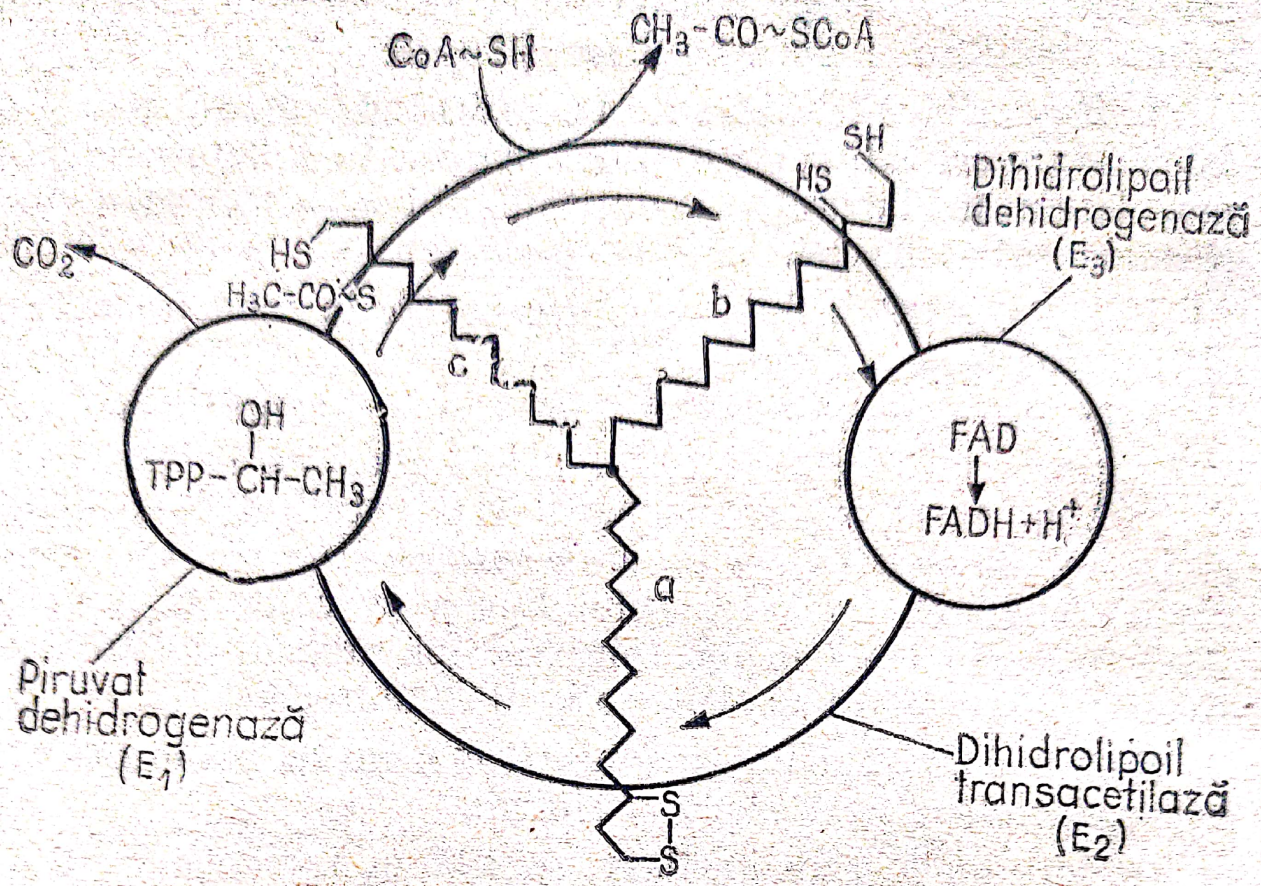


Fig. 3.13. Reprezentare schematică a sistemului multienzimatic care catalizează decarboxilarea oxidativă a piruvatului.

de lizină din molecula de dihidrolipoil transacetilază (tabel 3.4).

Decarboxilarea oxidativă a piruvatului la acetil-CoA, catalizată de sistemul multienzimatic la care ne-am referit mai înainte, poate fi reprezentată schematic prin ecuația globală:

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-COO^- + CoA + NAD^+ \rightarrow CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}\sim CoA + NADH + H^+ + CO_2$$

în care variația energiei libere standard, $\Delta G'$, este de 33,440 kJ/mol. NAD^+ și NADH sînt — după cum s-a mai amintit în treacăt — coenzima în stare oxidată, numită Nicotinamid Adenin Dinucleotid, urmată de coenzima în stare redusă, NADH.

Scanned with OKEN Scanner

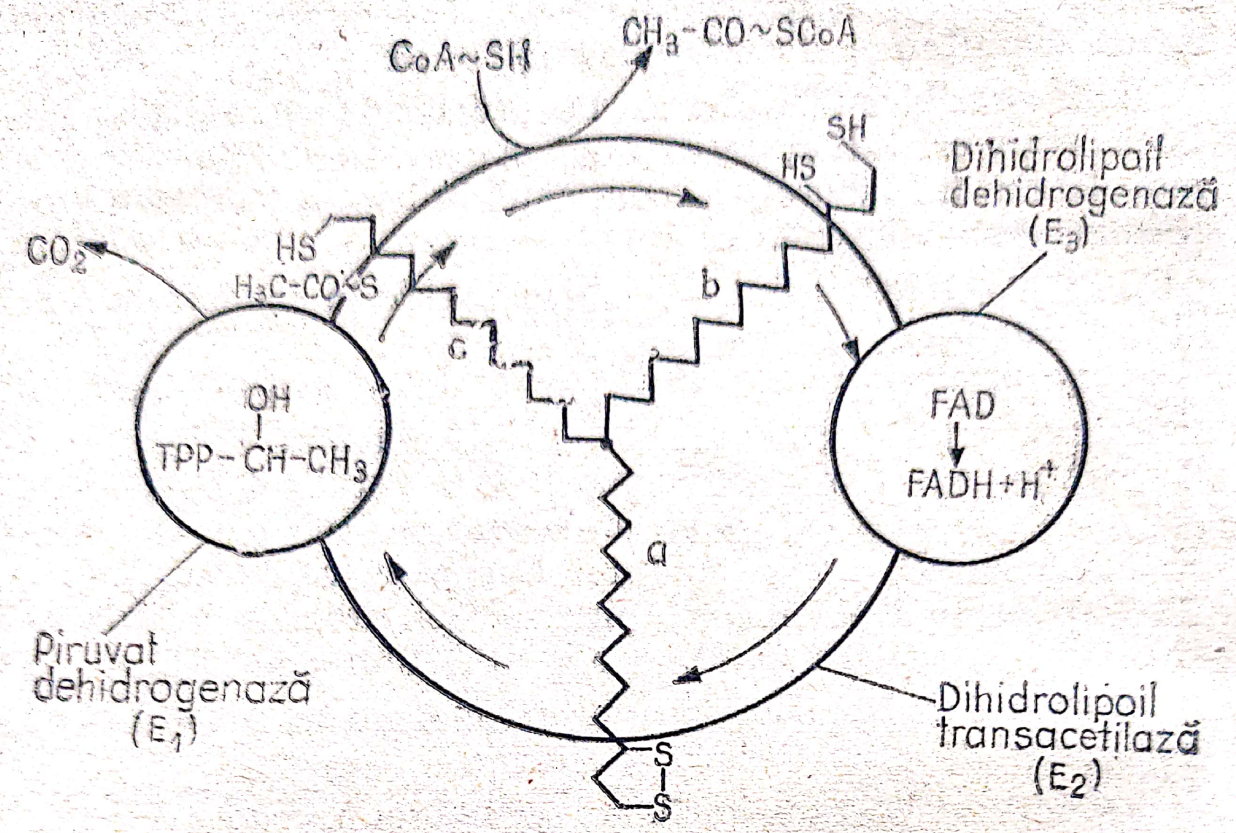


Fig. 3.13. Reprezentare schematică a sistemului multienzimatic care catalizează decarboxilarea oxidativă a piruvatului.

de lizină din molecula de dihidrolipoil transacetilază (tabel 3.4).

Decarboxilarea oxidativă a piruvatului la acetil-CoA, catalizată de sistemul multienzimatic la care ne-am referit mai înainte, poate fi reprezentată schematic prin ecuația globală:

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-COO^- + CoA + NAD^+ \rightarrow CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}\sim CoA + NADH + H^+ + CO_2$$

în care variația energiei libere standard, $\Delta G'$, este de 33,440 kJ/mol. NAD^+ și NADH sînt — după cum s-a mai amintit în treacăt — coenzima în stare oxidată, numită Nicotinamid Adenin Dinucleotid, urmată de coenzima în stare redusă, NADH.

Tabelul 3.4

Structura chimică a lanțurilor flexibile a, b și c, formate dintr-un radical lipoil legat de gruparea ε—amino a unui rest de lizină din molecula de dihidrolipoil transacetilază

Lanț flexibil	Structură chimică
a	
b	
c	

Decarboxilarea oxidativă a piruvatului, catalizată de sistemul multienzimatic și reglată de nivelul adenozintrifosfatului și de ionii Ca^{2+} necesitînd cunoașterea unor noțiuni care ar depăși nivelul unei lucrări ca cea de față, ne-am limitat doar la ce s-a precizat mai înainte.

3.5.3. Piridin-nucleotide

Piridin-nucleotidele, numite și *coenzime nicotinamidice*, reprezintă cofactori ai enzimelor piridin-nucleotidice, care fac parte din clasa oxidoreductazelor (v. 3.1. Clasificarea enzimelor și tab. 3.1).

Oxidoreductazele, cunoscute și sub numele de *dehidrogenaze* sau *transhidrogenaze* catalizează reacții de oxidoreducere prin transfer de hidrogen de la un donator la un accep-

tor, respectiv de la un substrat enzimatic la altul. Acceptorul de hidrogen transferat este însuși oxigenul. De aceea oxidoreductazele au un caracter anaerob.

Din grupul dehidrogenazelor menționăm forma oxidată, NAD^+, și forma redusă, NADH, Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosfat forma oxidată, NADP , respectiv forma redusă, NADPH.

NAD^+ și $NADP^+$ poartă numele de mai sus, deoarece prima coenzimă formează prin hidroliză un mol de adenină (6-aminopurină), doi moli de D-riboză, precum și doi moli de H_3PO_4, în timp ce ultima coenzimă dă, în condiții experimentale identice, același număr de moli de adenină și D-riboză și un mol în plus de H_3PO_4 față de NAD^+. În molecula acestor coenzime există un rest de vitamină PP (nicotinamidă) și un rest nucleotidic derivat de la adenină.

În tabelul 3.5 este prezentată în mod comparativ structura chimică a coenzimelor NAD^+, NADH, $NADP^+$ și NADPH.

Coenzimele nicotinamidice în stare oxidată, NAD^+ și $NADP^+$, spre deosebire de coenzimele respective în stare

Tabelul 3.5

Structura chimică a coenzimelor NAD^+, $NADP^+$, NADH și NADPH

Coenzimă	Structura chimică
NAD^+	$C_{21}H_{28}O_{13}N_7P_2^+$
$NADP^+$	$C_{21}H_{28}O_{13}N_7P_3^+$
NADH	$C_{21}H_{29}O_{13}N_7P_2$
NADPH	$C_{21}H_{30}O_{13}N_7P_3$

Scanned with OKEN Scanner

redusă, NADH și NADPH acționează numai în prezența dehidrogenazelor.

NAD^+ oxidează mai multe substraturi decît $NADP^+$, deoarece specificitatea de grup a primei coenzime este mai mare decît a celei din urmă.

Coenzimele amintite pot fi reduse și oxidate din nou prin intermediul unor reducători, respectiv oxidanți. Astfel se explică faptul că, în timp ce NAD^+ și $NADP^+$ în mediu acid sînt stabile și în mediu bazic instabile, coenzimele în stare redusă NADH și NADPH au o comportare inversă, fiind în primul mediu instabile și în ultimul relativ stabile.

Participarea coenzimelor NAD^+ și $NADP^+$ la reacțiile generale catalizate de dehidrogenaze se reprezintă astfel:

$$\underset{\text{substrat redus}}{NAD^+ + SH_2} \rightleftharpoons NADH + H^+ + \underset{\text{substrat oxidat}}{S}$$

$$\underset{\text{substrat redus}}{NADP^+ + SH_2} \rightleftharpoons NADPH + H^+ + \underset{\text{substrat oxidat}}{S}$$

Oxidoreductazele, în funcție de dependența de NAD^+ sau de $NADP^+$, pot fi clasificate în NAD^+ — dependente și respectiv NADP — dependente.

În timp ce oxidoreductazele NAD^+ — dependente catalizează procesele metabolice *oxidative* (ciclul *Krebs*, catena de oxidare intracelulară, glicoliza aerobă), oxidoreductazele $NADP^+$ — dependente își exercită acțiunea catalitică în procese reducătoare de sinteză, ca de exemplu, biosinteza extramitocondrială a acizilor grași sau a steroizilor.

În tabelul 3.6 sînt incluse oxidoreductaze NAD^+ — și $NADP^+$ — dependente.

Prin lanț respirator (catenă respiratorie) se înțelege un sistem multienzimatic *secvențial*, în care electronii primiți de la NAD(P) dehidrogenaze și FAD dehidrogenaze — după reducerea coenzimelor lor în cursul ciclului *Krebs* și al oxidării acizilor grași — sînt transportați de citocromi (v. 2.2.2. Alte vitamine hidrosolubile) pînă la O_2 tisular sau in-

Tabelul 3.6

Oxidoreductaze NAD^+ — și $NADP^+$ — dependente

Enzimă	Substrat	Produs
Oxidoreductaze NAD^+ — dependente		
ADH (E.C. 1.1.1.1)	Etanol ($CH_3—CH_2OH$)	acetaldehidă ($CH_3—CHO$)
LDH (E.C. 1.1.1.27)	Lactat ($CH_3—CHOH—COO^-$)	piruvat ($CH_3—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—COO^-$)
MDH (E.C. 1.1.1.37)	L-Malat ($^-OOC—CHOH—CH_2—COO^-$)	oxalilacetat ($^-OOC-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2—COO^-$)
Azotat reductază	Azotat (NO_3^-)	Azotit (NO_2^-)
Oxidoreductaze NADP — dependente		
Glucozo-6-P-dehidrogenază	Glucozo-6-P	Acid-6-P-gluconic
Glutation reductază	Glutation oxidat (G-SH)	Glutation redus (G-S-S-G)

Scanned with OKEN Scanner

tracelular oferit de hemoglobină. Acest gaz, reacționînd cu protoni și electroni, formează apă: $1/2\ O_2 + 2\ H^+ + 2\ e^- \rightarrow H_2O$.

Secvența sistemelor redox din lanțul respirator este cuprinsă în tabelul 3.7, iar principalii citocromi sînt incluși în tabelul 3.8, citocromul c (E.C. 1.9.3.1) fiind cel mai complet cercetat dintre citocromii cunoscuți pînă în prezent.

Tabelul 3.7

Sisteme redox din lanțul respirator

Sisteme redox	Potențial redox în volți
$H_2 \rightarrow 2\ H^+ + 2\ e^-$	−0,42
$NAD^+ + 2\ H^+ + 2e^- \rightarrow NADH + H^+$	−0,32
Lipoilamidă $+ 2\ H^+ + 2e^- \rightarrow$ Dihidrolipoilamidă	−0,29
$FAD + 2\ H^+ + 2\ e^- \rightarrow FADH_2$	−0,06
Fumarat $+ 2\ H^+ + 2\ e^- \rightarrow$ Succinat	+0,03
Ubichinonă $\rightarrow$ Ubihidrochinonă	+0,10
Citocrom $b(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ Citocrom $b(Fe^{2+})$	+0,05
Citocrom $c_1(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ Citocrom $c_1(Fe^{2+})$	+0,22
Citocrom $c(F3^{3+}) + e^- \rightarrow$ Citrocrom $c(Fe^{2+})$	+0,25
Citocrom $a + a_3(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ Citocrom $a + a_3(Fe^{2+})$	+0,28
$1/2\ O_2 + 2\ H^+ + 2\ e^- \rightarrow H_2O$	+0,81

La baza transportului citocromic de electroni se află reacția: $Fe^{3+} \underset{+e^-}{\overset{+e^-}{\rightleftharpoons}} Fe^{2+}$ iar trecerea citocromului $c(Fe^{3+})$ în citocrom $c(Fe^{2+})$ are loc potrivit reacției:

Tabelul 3.8

Principalii citocromi

Citocrom	Masă moleculară (M. 10^3)	Potențial redox în volți
a	240	+0,28
a_3	—	+0,30
a_1	—	—
a_2	90	—
b	30	+0,05
b_1	—	+0,25
b_2	170	—
b_5	14	0,02
b_6	—	0,26
P_{420}	—	—
c	12,5	0,25
c_1	37	0,22
c_2	14	0,32
c_5	—	0,32

Citocrom $c(Fe^{3+}) + e^- \rightarrow$ Citocrom $c(Fe^{2+})$

Sistemul redox $NAD^+/NADH + H^+$, datorită potențialului său electronegativ de valoare maximă în lanțul respirator (−0,32 volți), este firesc să fie situat în partea de sus a tabelului 3.7, la capătul lanțului respirator.

Activitatea dehidrogenazelor depinde de felul coenzimelor și de locul enzimelor amintite în lanțul respirator. Astfel, dehidrogenazele ale căror coenzime sînt NAD^+ sau $NADP^+$ participă la lanțul respirator, catalizînd în primul caz reacții de degradare (catabolism) și în ultimul caz reacții de sinteză (anabolism). Notîndu-se donorul de hidrogen participant la reacții redox cu AH_2 sau cu BH_2, pot fi scrise ecuațiile reacțiilor redox:

$$NAD^+ + AH_2 \rightleftharpoons A + NADH + H^+$$
$$NADP^+ + BH_2 \rightleftharpoons B + NADPH + H^+$$

Scanned with OKEN Scanner

3.5.3.1. Dehidrogenaze cu NAD^+

Din grupul dehidrogenazelor a căror coenzimă este NAD^+ ne vom opri numai asupra celor mai însemnate.

3.5.3.1.1. Alcool dehidrogenază (ADH)

Alcool dehidrogenaza, E.C.1.1.1.1, denumită sistemic alcool NAD oxidoreductaza, catalizează dehidrogenarea alcoolilor primari ($R-CH_2OH$) respectiv secundari ($R-CHOH-R'$):

$$R-CH_2OH\ (R-CHOH-R') + NAD^+ \rightarrow$$
$$R-CHO\ (R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-R') + NADH + H^+$$

3.5.3.1.2. Lactat dehidrogenază (LDH)

Lactat dehidrogenaza, E.C. 1.1.1.27, denumită sistemic L-lactat: NAD oxidoreductază, catalizează dehidrogenarea acidului L-lactic la acid piruvic (acetil formic):

$$CH_3-CHOH-COOH + NAD^+ \overset{LDH}{\rightleftharpoons} CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-COOH + NADH + H^+$$

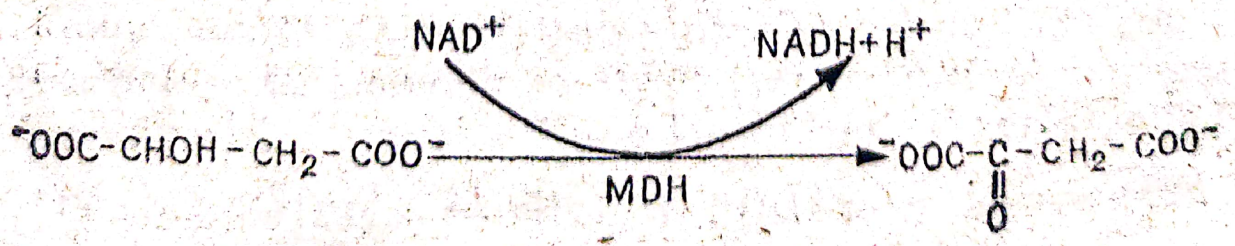
3.5.3.1.3. D-lactat dehidrogenază

D-*lactat dehidrogenaza*, E.C. 1.1.2.4, denumită sistemic D-lactat: 2-fericitocrom c oxidoreductază, catalizează dehidrogenarea D-lactatului la piruvat:

D-lactat + 2-fericitocrom c → piruvat + 2-fericitocrom c

3.5.3.1.4. Malat dehidrogenază (MDH)

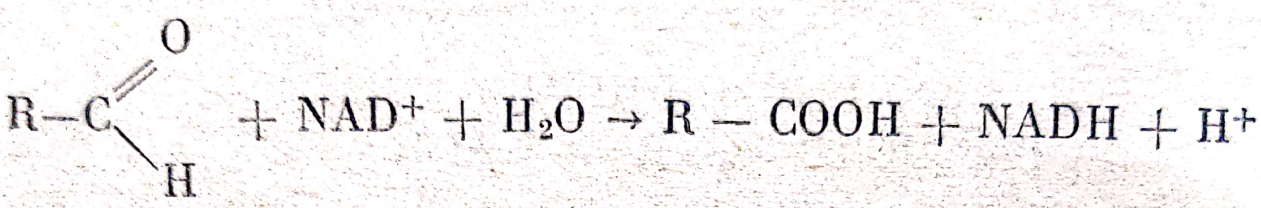
Malat dehidrogenază, E.C. 1.1.1.37, denumită sistemic L-malat: NAD oxidoreductază, catalizează dehidrogenarea în mitocondrii a L-malatului la oxalilacetat:



iar în citoplasmă altă enzimă similară catalizează hidrogenarea oxalilacetatului la L-malat.

3.5.3.1.5. Aldehid dehidrogenază

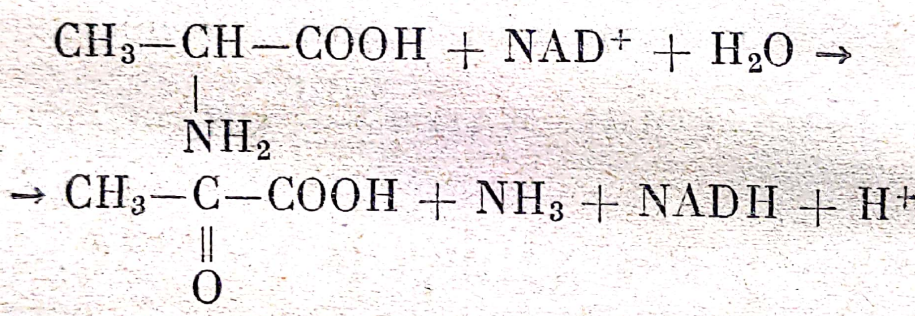
Aldehid dehidrogenaza, E.C. 1.2.1.3, cunoscută sistemic sub numele de aldehid: NAD oxidoreductază, catalizează oxidarea aldehidelor la acizi:



$$R-C(=O)-H + NAD^+ + H_2O \rightarrow R-COOH + NADH + H^+$$

3.5.3.1.6. Alanin dehidrogenază

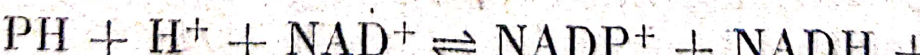
Alanin dehidrogenaza, E.C. 1.4.1.1, numită sistemic L-alanin: NAD oxidoreductaza, catalizează trecerea L-alaninei în acid piruvic:



$$CH_3-CH(NH_2)-COOH + NAD^+ + H_2O \rightarrow CH_3-C(=O)-COOH + NH_3 + NADH + H^+$$

3.5.3.2. Dehidrogenaze cu $NADP^+$

Principalele dehidrogenaze cu $NADP^+$ fac parte din subclasa 1.6 și catalizează reacții ale lanțului respirator. De exemplu, dehidrogenaza cunoscută sistemic sub numele de NADP redus: NAD oxidoreductază sau NAD(P) transhidrogenază, E.C. 1.6.1.1, catalizează dehidrogenarea $NADPH + H^+$ la $NADP^+$ pe seama NAD^+ care se reduce la $NADH + H^+$:



$$NADPH + H^+ + NAD^+ \rightleftharpoons NADP^+ + NADH + H^+$$

În mod analog, *chinon reductaza*, E.C. 1.6.5.1, numită sistemic NAD(P) redus: NAD oxidoreductază, catalizează hidrogenarea benzochinonei la difenol:

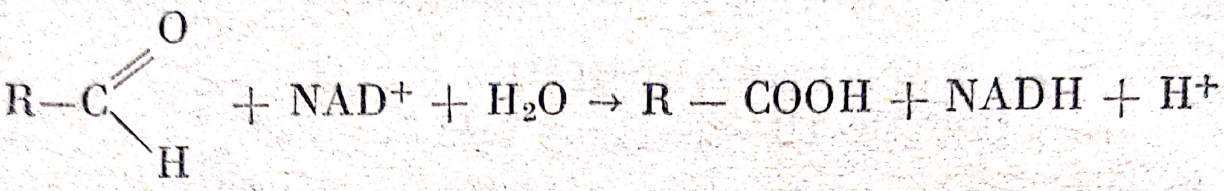
$$\text{benzochinonă} + NAD(P)\,H + H^+ \rightleftharpoons NAD(P)^+ + \text{difenol}$$

Scanned with OKEN Scanner

iar în citoplasmă altă enzimă similară catalizează hidrogenarea oxalilacetatului la L-malat.

3.5.3.1.5. Aldehid dehidrogenază

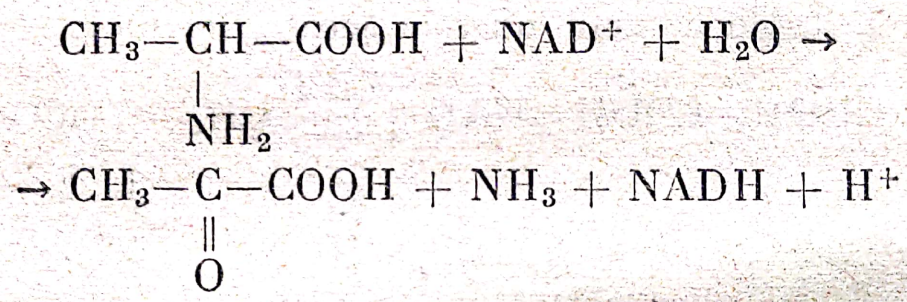
Aldehid dehidrogenaza, E.C. 1.2.1.3, cunoscută sistemic sub numele de aldehid: NAD oxidoreductază, catalizează oxidarea aldehidelor la acizi:



$$R-C(=O)-H + NAD^+ + H_2O \rightarrow R-COOH + NADH + H^+$$

3.5.3.1.6. Alanin dehidrogenază

Alanin dehidrogenaza, E.C. 1.4.1.1, numită sistemic L-alanin: NAD oxidoreductaza, catalizează trecerea L-alaninei în acid piruvic:



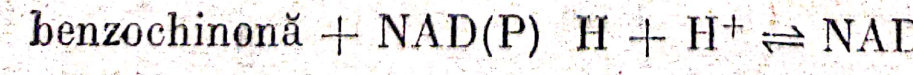
$$CH_3-CH(NH_2)-COOH + NAD^+ + H_2O \rightarrow CH_3-C(=O)-COOH + NH_3 + NADH + H^+$$

3.5.3.2. Dehidrogenaze cu $NADP^+$

Principalele dehidrogenaze cu $NADP^+$ fac parte din subclasa 1.6 și catalizează reacții ale lanțului respirator. De exemplu, dehidrogenaza cunoscută sistemic sub numele de NADP redus: NAD oxidoreductază sau NAD(P) transhidrogenază, E.C. 1.6.1.1, catalizează dehidrogenarea $NADPH + H^+$ la $NADP^+$ pe seama NAD^+ care se reduce la $NADH + H^+$:

$$NADPH + H^+ + NAD^+ \rightleftharpoons NADP^+ + NADH + H^+$$

În mod analog, *chinon reductaza*, E.C. 1.6.5.1, numită sistemic NAD(P) redus: NAD oxidoreductază, catalizează hidrogenarea benzochinonei la difenol:



$$\text{benzochinonă} + NAD(P)\ H + H^+ \rightleftharpoons NAD(P)^+ + \text{difenol}$$

Scanned with OKEN Scanner

O. *Warburg*[1] a izolat în 1932 din diverse materiale biologice enzima numită ferment respirator *Warburg*, deoarece activează respirația eritrocitelor.

Theorell[2], prin denaturarea apoenzimei fermentului respirator *Warburg* cu HCl, a obținut în 1934 gruparea prostetică a acestuia pe care a denumit-o *flavinadenin-mononucleotid* (FMN) sau *acid riboflăvinfosforic.*

3.5.3.3. Dehidrogenaze cu FMN și FAD

FMN și FAD sînt numite în mod impropriu nucleotide, deoarece legătura existentă între constelația izoaloxazinică din moleculele acestora și componenta corespunzătoare este neglicozică, deoarece în locul restului de D-riboză se află un rest de D-*ribitol* care este un pentitol și nu o pentoză, ca în cazul nucleotidelor propriu-zise.

În tabelul 3.9 sînt reprezentate comparativ structurile chimice ale Flavinadenin Mono Nucleotidului FMN (v. 2.2. 1.2. Vitamina B_2) și Flavin Adenin Dinucleotidului FAD.

FMN ia naștere în celule din riboflavină și ATP sub acțiunea unei fosfotransferaze numită *flavokinază*:

$$\text{Riboflavină} + \text{ATP} \rightarrow \text{FMN} + \text{ADP}$$

---

[1] *Warburg, Otto Heinrich* (1883—1970), biochimist german, profesor la Universitatea din Berlin, a efectuat cercetări de bază în domeniul asimilației clorofiliene și a descoperit structura și acțiunea enzimelor respiratorii. A studiat de asemenea dezvoltarea celulelor canceroase în prezența oxigenului și a substratului energetic reprezentat de fermentația lactică. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1931.

[2] *Theorell, Axel Hugo Teodor* (n. 1903), biochimist suedez, profesor la Universitatea din Uppsala, a efectuat cercetări esențiale asupra enzimelor respiratorii, descoperind structura și modul de acțiune al oxidazelor. A cristalizat mioglobina în 1932 și a purificat prin cristalizări succesive fermentul galben respirator în stare de coenzimă-apoenzimă. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1955.

O. *Warburg*[1] a izolat în 1932 din diverse materiale biologice enzima numită ferment respirator *Warburg*, deoarece activează respirația eritrocitelor.

Theorell[2], prin denaturarea apoenzimei fermentului respirator *Warburg* cu HCl, a obținut în 1934 gruparea prostetică a acestuia pe care a denumit-o *flavinadenin-mononucleotid* (FMN) sau *acid riboflăvinfosforic*.

3.5.3.3. Dehidrogenaze cu FMN și FAD

FMN și FAD sînt numite în mod impropriu nucleotide, deoarece legătura existentă între constelația izoaloxazinică din moleculele acestora și componenta corespunzătoare este neglicozică, deoarece în locul restului de D-riboză se află un rest de D-*ribitol* care este un pentitol și nu o pentoză, ca în cazul nucleotidelor propriu-zise.

În tabelul 3.9 sînt reprezentate comparativ structurile chimice ale Flavinadenin Mono Nucleotidului FMN (v. 2.2. 1.2. Vitamina B_2) și Flavin Adenin Dinucleotidului FAD.

FMN ia naștere în celule din riboflavină și ATP sub acțiunea unei fosfotransferaze numită *flavokinază*:

$$\text{Riboflavină} + \text{ATP} \rightarrow \text{FMN} + \text{ADP}$$

---

[1] *Warburg, Otto Heinrich* (1883—1970), biochimist german, profesor la Universitatea din Berlin, a efectuat cercetări de bază în domeniul asimilației clorofiliene și a descoperit structura și acțiunea enzimelor respiratorii. A studiat de asemenea dezvoltarea celulelor canceroase în prezența oxigenului și a substratului energetic reprezentat de fermentația lactică. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1931.

[2] *Theorell, Axel Hugo Teodor* (n. 1903), biochimist suedez, profesor la Universitatea din Uppsala, a efectuat cercetări esențiale asupra enzimelor respiratorii, descoperind structura și modul de acțiune al oxidazelor. A cristalizat mioglobina în 1932 și a purificat prin cristalizări succesive fermentul galben respirator în stare de coenzimă-apoenzimă. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1955.

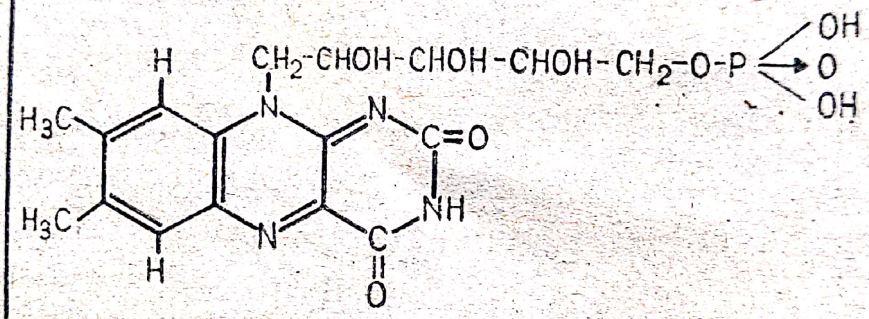
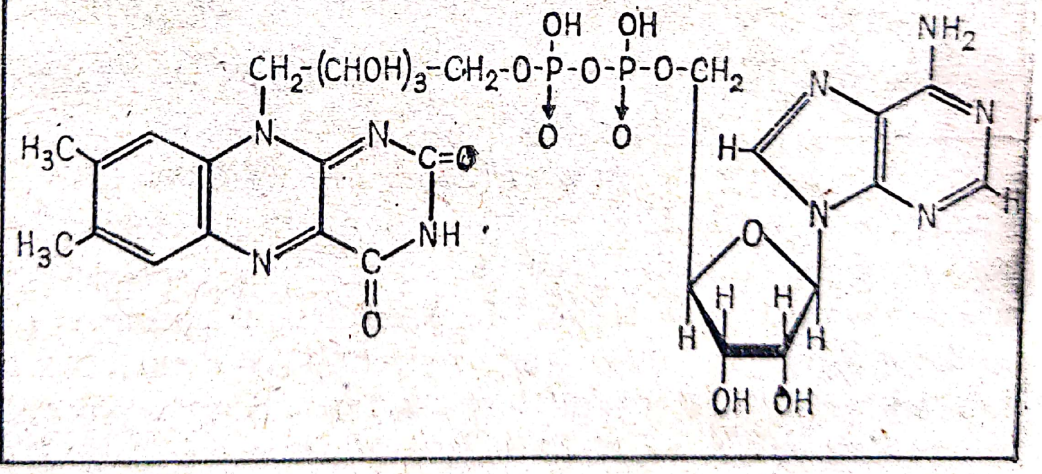
Scanned with OKEN Scanner

Kornberg[1], tratînd FMN cu ATP în prezența unei enzime a obținut în 1950 FAD și pirofosfat anorganic:

$$FMN + ATP \rightarrow FAD + PP_i$$

Tabelul 3.9

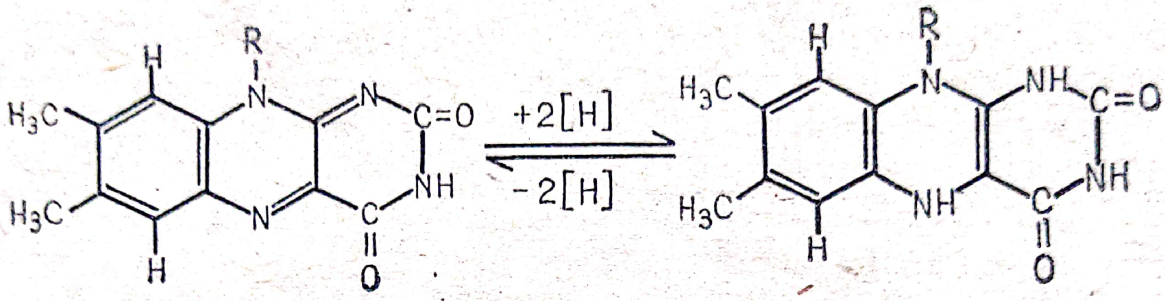
Structura chimică a flavinmononucleotidului FMN și a flavinadenindinucleotidului FAD

Compus	Structură chimică
FMN $C_{17}H_{21}O_9N_4$	
FAD $C_{26}H_{30}O_{11}N_8$	

[1] *Kornberg, Arthur* (n. 1918), biochimist american, profesor la Universitatea din Washington și Stanford, a sintetizat în colaborare cu S. *Ochoa acizii nucleici virali*. *Kornberg*, descoperind că DNA-polimeraza reproduce matricea DNA-ului, a dovedit mecanismul enzimatic al autoreplicării materialului genetic. I s-a conferit premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1959.

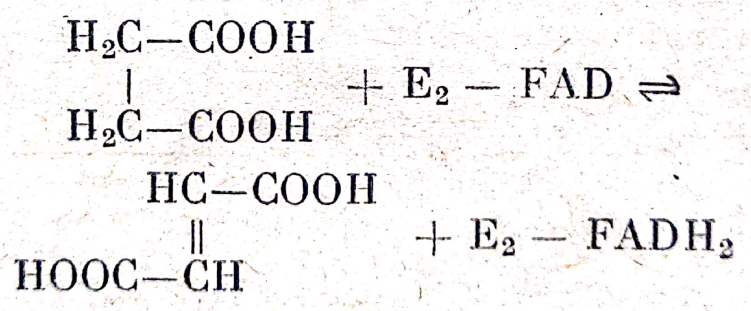
iar *Todd*[1] și colaboratorii au realizat sinteza totală a flavinadenindinucleotidei.

Flavinenzimele aparțin oxidoreductazelor și transportă hidrogenul la nivel intracelular din cauza însușirii constelației lor izoaloxazinice de a-și modifica structura chimică în cursul reacțiilor redox:



FMN și FAD, fiind grupări prostetice puternic legate de apoenzima respectivă, se mențin pe lîngă aceasta din urmă pe toată durata biocatalizei, cunoscîndu-se pînă în prezent numai o singură excepție: D-*aminoacid oxidaza* (E.C. 1.4.3.3.).

Ne vom opri numai asupra unora dintre flavinenzimele lanțului respirator, pentru a nu ne îndepărta de la obiectivele de bază ale lucrării noastre. Astfel, succinat dehidrogenaza, de exemplu, denumită sistemic, succinat: oxidoreductază, E.C. 1.3.99.1, sau flavinenzima-2 (FE-2) catalizează trecerea reversibilă a acidului succinic în acid fumaric:



[1] *Todd*, Sir *Alexander Robertus* (n. 1907), biochimist englez, profesor la Universitatea Cambridge, a efectuat cercetări esențiale asupra vitaminelor E, B_1 și B_{12}, determinîndu-le structura, precum și asupra unor coenzime, enzime, nucleotide și coloranți naturali. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru chimie în 1957.

Această flavinenzimă acționează în ciclul *Krebs* desfășurat în celulele aerobe ale plantelor superioare, drojdiilor și vertebratelor.

Flavinenzimele-3 (FE-3), numite acid CoA dehidrogenaze ale acizilor grași, catalizează reacții de felul:

$$R-CH_2-CH_2-C(=O)\sim S-CoA + E_3-FAD^+ \rightarrow$$

$$R-C(H)=C(H)-C(=O)\sim S-CoA + E_3-FADH_2$$

în care Acil~SCoA trece prin dehidrogenare în 2,3-*transenoil*~~SCoA.

Flavinenzima-4 (FE-4) din lanțul respirator, denumită sistemic NADH: *lipoilamid oxidoreductază* (E.C. 1.6.4.2), era cunoscută în trecutul apropiat sub numele de *diaforază*[1]. Această flavinenzimă catalizează transferul atomilor de hidrogen ai grupărilor tiolice din restul dihidrolipoilamidei la restul de NAD^+.

În tabelul 3.10 sînt prezentate etapele decarboxilării oxidative a acidului α-cetoglutaric în cursul ciclului *Krebs*, realizată de TPP.

În reacțiile redox ale lanțului respirator transferul hidrogenului de la $NADPH_2$ la (Fe^{3+}) Citocrom c este catalizat de o flavinenzimă, în timp ce reacția inversă se produce sub acțiunea altei flavinenzime numită NADH *citocrom c reductază*:

$$NADPH_2 + 2\ (Fe^{3+})\ \text{Citocrom c} \underset{\text{Citocrom c reductază}}{\overset{\text{Flavinenzimă}}{\rightleftharpoons}} NADP^+ + 2\ (Fe^{2+})\ \text{Citocrom c} + 2\ H^+$$

[1] Diaforaze erau denumite în trecut falvinenzimele care, avînd în molecule DMN sau FAD și diferiți ioni metalici, catalizează transferul hidrogenului de la piridin-nucleotide la sistemul citocromic.

Această flavinenzimă acționează în ciclul *Krebs* desfășurat în celulele aerobe ale plantelor superioare, drojdiilor și vertebratelor.

Flavinenzimele-3 (FE-3), numite acid CoA dehidrogenaze ale acizilor grași, catalizează reacții de felul:

$$R-CH_2-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}\sim S-CoA + E_3-FAD^+ \rightarrow$$

$$R-\underset{\underset{H}{|}}{C}=\underset{\underset{H}{|}}{C}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}\sim S-CoA + E_3-FADH_2$$

în care Acil$\sim$SCoA trece prin dehidrogenare în 2,3-*transenoil*$\sim$ $\sim$ SCoA.

Flavinenzima-4 (FE-4) din lanțul respirator, denumită sistemic NADH: *lipoilamid oxidoreductază* (E.C. 1.6.4.2), era cunoscută în trecutul apropiat sub numele de *diaforază*[1]. Această flavinenzimă catalizează transferul atomilor de hidrogen ai grupărilor tiolice din restul dihidrolipoilamidei la restul de NAD^+.

În tabelul 3.10 sînt prezentate etapele decarboxilării oxidative a acidului α-cetoglutaric în cursul ciclului *Krebs*, realizată de TPP.

În reacțiile redox ale lanțului respirator transferul hidrogenului de la $NADPH_2$ la (Fe^{3+}) Citocrom c este catalizat de o flavinenzimă, în timp ce reacția inversă se produce sub acțiunea altei flavinenzime numită NADH *citocrom c reductază*:

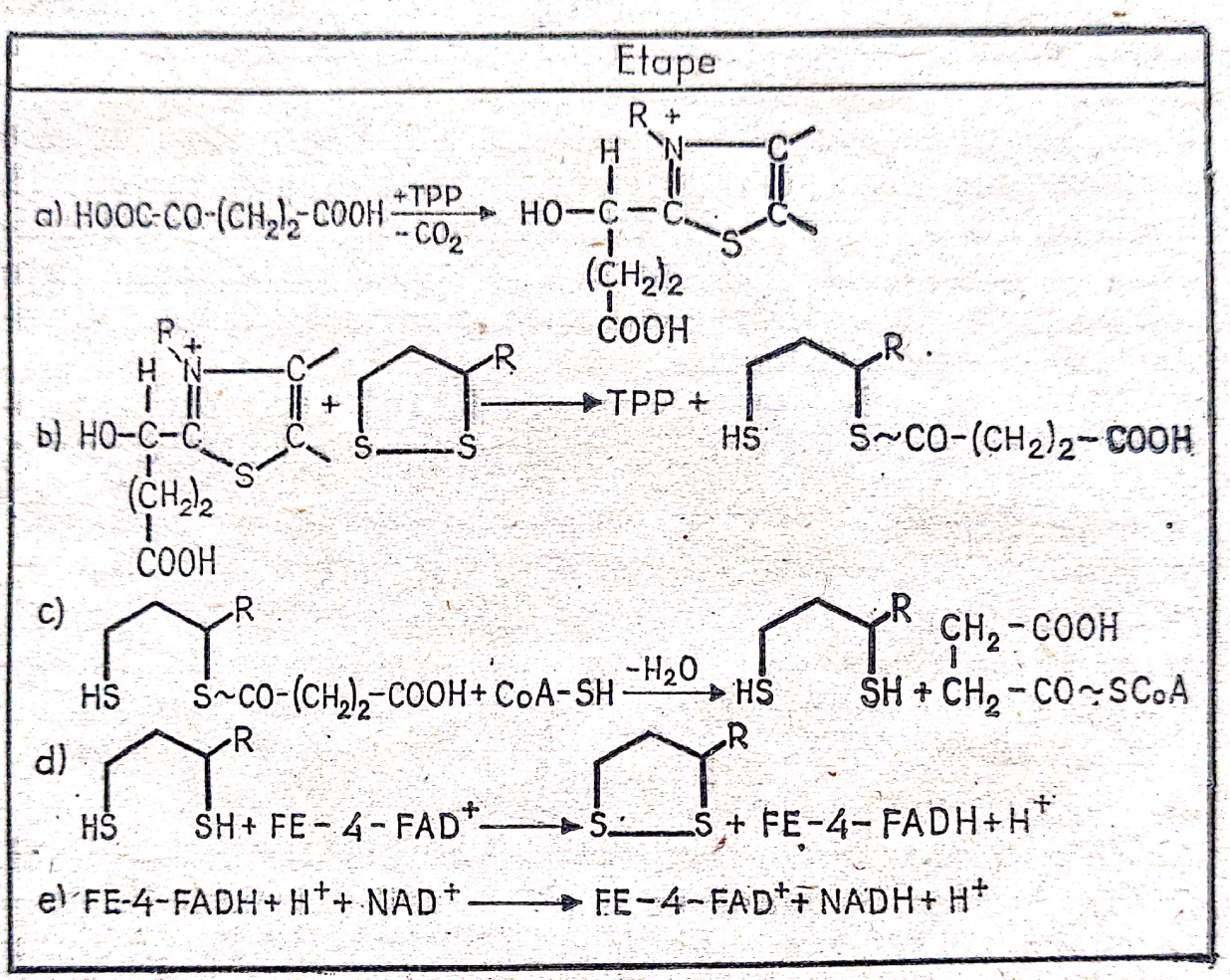
$$NADPH_2 + 2\ (Fe^{3+})\ \text{Citocrom c} \underset{\text{Citocrom c reductază}}{\overset{\text{Flavinenzimă}}{\rightleftharpoons}} NADP^+ + 2\ (Fe^{2+})\ \text{Citocrom c} + 2\ H^+$$

[1] Diaforaze erau denumite în trecut falvinenzimele care, avînd în molecule DMN sau FAD și diferiți ioni metalici, catalizează transferul hidrogenului de la piridin-nucleotide la sistemul citocromic.

Tabelul 3.10

Etapele decarboxilării oxidative a acidului α-cetoglutaric în cursul ciclului *Krebs* realizată de TPP

Etape



În mod analog, transferul hidrogenului de la succinat la (Fe^{3+}) Citocrom c cu formare de fumarat este catalizat tot de o flavinenzimă, iar reacția inversă are loc sub acțiunea succinat dehidrogenazei numită sistemic succinat: oxidoreductază (E.C. 1.3.99.1):

$$^{-}OOC-(CH_2)_2-COO^{-} + 2\ (Fe^{3+})\ \text{Citocrom c} \underset{\text{E.C.1.3.99.1}}{\overset{\text{Flavinenzimă}}{\rightleftharpoons}} {}^{-}OOC-CH=HC-COO^{-} + 2\ (Fe^{3+})\ \text{Citocrom} + 2\ H^{+}$$

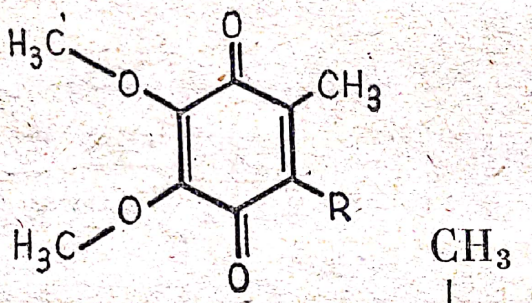
Scanned with OKEN Scanner

Subliniem faptul că FMN este coenzima citocrom c-reductazei și FAD reprezintă coenzima mai multor metaloenzime, ca de exemplu, *xantin oxidaza* (enzima lui *Schardinger*) (E.C. 1.2.3.2) și butiril-CoA *dehidrogenaza*.

În timp ce xantin oxidaza conține molibden ca și NADH: *azotat oxidoreductaza* (E.C. 1.6.6.3), în butiril-CoA există cupru.

Sub formă de grupare prostetică FAD se află și în alte flavinenzime, cum sînt, de exemplu, dehidrogenaza numită lipoil dehidrogenază, oxidazele denumite D-aminoacid oxidază și aldehid oxidază, precum și reductazele, cunoscute sub numele de NAD^+ — citocrom c reductază, azotat reductază și azotit reductază.

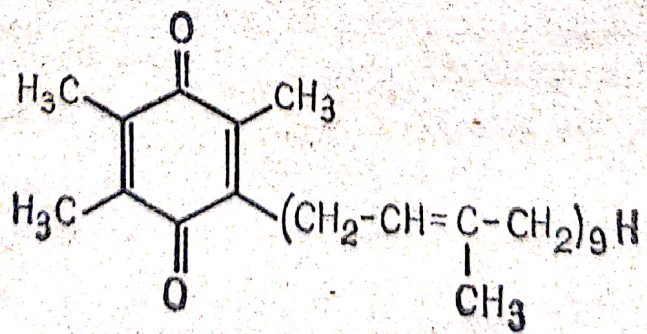
Flavinenzimele care intervin în lanțul respirator sînt legate de sistemul citocromic prin intermediul *ubichinonelor*, numite și *coenzime* Q, CoQ:



în care R reprezintă $(-CH_2 - CH = \overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}} - CH_2 -)_n H$.

În funcție de numărul *n* al resturilor izoprenice ($n = 6, 8, 10, 12$), există *ubichinonă* 6, *ubichinonă* 8, *ubichinonă* 10 și respectiv *ubichinonă* 12.

Derivatul parabenzochinonic din plastidele celulelor vegetale:



numit inițial *coenzimă* Q_{254}, deoarece are maximum de absorbție la 254 nm, se numește în prezent *plastochinonă*.

Scanned with OKEN Scanner

Ubichinonele și plastochinona joacă un rol însemnat în reacțiile redox și în mecanismul fotosintezei.

3.5.4. Coenzima A

Cînd în hrana unor animale de laborator s-a adăugat acetat marcat cu hidrogen-2 și carbon-14 și s-au cercetat atomii marcați ai compușilor izolați din animalele respective, s-a ajuns la concluzia că acidul acetic servește organismului animal ca materie primă pentru biosinteza unor compuși ca proteinele, gliceridele, fosfatidele, colesterolul, hemoglobina etc.

Tot pe această cale s-a constatat că acidul acetic este folosit și la acetilarea în ficat a unor compuși toxici ca anilina și sulfanilamida înainte de eliminarea lor din organism.

Intervenția ionului $CH_3—COO^-$ este posibilă numai datorită *coenzimei acetilării* numită și *coenzimă* A, izolată împreună cu enzima respectivă de *Lipmann*[1] din ficatul de porumbel în 1945.

Coenzima A intervine în procesul transformării grupării acil ($R—CH_2—CO—$) sub forma acil-coenzimei A ($R—CH_2—CO\sim SCoA$).

Ligazele din sub-clasa 6.2.1, numite și *sintetaze*, catalizează formarea din acizi liberi a tiolesterilor coenzimei A cu ajutorul energiei pe care o furnizează ATP în toate cazurile, cu excepția *guanozintrifosfatului* GTP care își pune la dispoziție energia într-un singur caz.

Coenzima A, $C_{21}H_{24}O_{13}SN_7P_2$, formată dintr-un rest de β-mercaptoetilamină, un rest de acid pantotenic, un rest de pirofosfat și unul de adenozin—3′—monofosfat, îndeplinește un rol important în organismele vii.

---

[1] *Lipmann, Fritz Albert* (n. 1899), biochimist american de origine germană, profesor la Universitățile din Boston și New York, a descoperit coenzima A și rolul îndeplinit de carbamil-fosfat în sinteza ureei și a pirimidinei. I s-a decernat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1953.

În 1951 *Lynen*[1] a dovedit că, prin legarea radicalului acetil ($CH_3—CO—$) de gruparea —SH a β-mercaptoetilaminei din coenzima A, rezultă acetil—CoA, $CH_3—CO \sim SCoA$, numită și „acid acetic activ".

Acetil-CoA rezultă fie prin decarboxilarea oxidativă a piruvatului (v. 3.5.2. Tiaminopirofosfat), fie din acetat și coenzimă A în prezența *acetil*-CoA *sintetazei* (E.C. 6.2.1.1) cu ajutorul energiei pe care o furnizează ATP:

$$ATP + \text{acetat} + CoA \xrightarrow{\text{(E.C. 6.2.1.1)}} AMP + \text{Acetil-CoA}$$

+ pirofosfat Acetil-CoA sub forma $CH_3—\overset{+}{C}(:\underset{|}{O}:^-) \sim SCoA$, reacționînd cu ionul $H_2PO_4^-$ în prezența enzimei cu numele de *acetil*-CoA: *ortofosfat acetil transferază* (E.C. 2.3.1.8), formează *acetil-fosfat* și eliberează CoASH:

$$CH_3—\overset{+}{C}(:\underset{|}{O}:^-) \sim SCoA + O \leftarrow P(O^-)(OH)_2 — OH \xrightarrow{\text{(E.C.2.3.1.8)}}$$

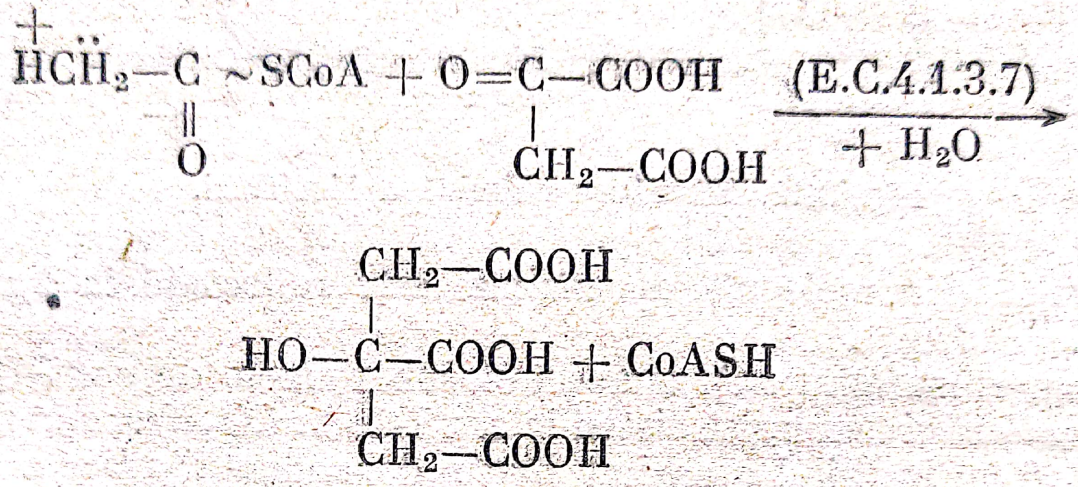
$$CH_3—CO—O—P(O\leftarrow)(OH)_2 + CoASH$$

---

[1] *Lynen, Feodor* (n. 1911), biochimist german, profesor la Universitatea din München, a relevat rolul esențial al coenzimei A în biodegradarea și biosinteza lipidelor (spirala lui *Lynen*). A subliniat de asemenea rolul izopentenilpirofosfatului ca „izopren activ", precum și al acetil-coenzimei A în biosinteza acizilor grași, sterinelor și terpenelor.

I s-a conferit premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1964.

Acetil-CoA reacționează însă și sub forma $HCH_2-\overset{+}{C}\sim$ (cu $:\ddot{O}:^-$) $\sim$SCoA fie cu acidul oxalilacetic în prezența *citrat oxalilacetat liazei* (E.C. 4.1.3.7), formîndu-se acid citric și CoASH:



fie cu alți compuși după cum se va arăta mai departe.

3.5.5. Coenzime derivate de la biotină

Biotina, numită și vitamină H, vitamină B_8, Bios II sau coenzimă R (v. 2.2.1. Vitamine ale „complexului B"), $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, ia parte la alcătuirea cofactorului care intervine în reacții reversibile de carboxilare și decarboxilare.

Lynen și colaboratorii, folosind tehnica radioizotopilor, au dovedit că biotina reprezintă doar o parte a grupării prostetice. Enzima, formată din gruparea prostetică numită *biocitină* (ε-N-biotinil-L-lizină) și apoenzimă, a fost izolată și purificată de *Lynen* și colaboratorii prin metode bazate pe tehnica radioizotopilor.

Biocitina este o *dipeptidă*, reprezentată din punct de vedere structural, în figura 3.14, iar legătura peptidică stabilită între carboxilul biotinei și gruparea ε-aminică a unui rest

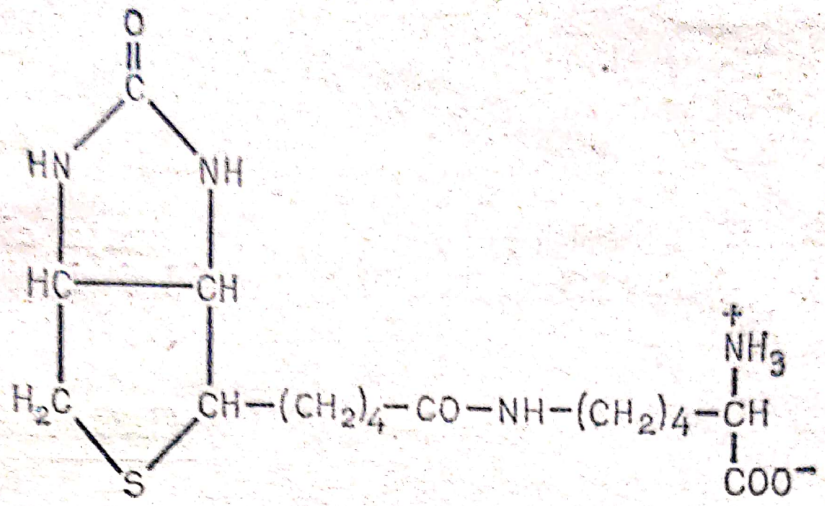


Fig. 3.14. Structura chimică a biocitinei.

de lizină din molecula apoenzimei este reflectată în figura 3.15.

Sintetaza (sintaza), cunoscută sub numele de *acetil*-CoA *carboxilază* și denumită sistemic *acetil*-CoA: CO_2 *ligaza* (ADP) (E.C. 6.4.1.2), fiind o enzimă biotin-dependentă, adică o enzimă a cărei parte prostetică este biocitina, catalizează reacția de carboxilare, în care acetil-CoA se transformă în malonil-CoA, pe seama adenozintrifosfatului care trece în adenozin-difosfat și ortofosfat:

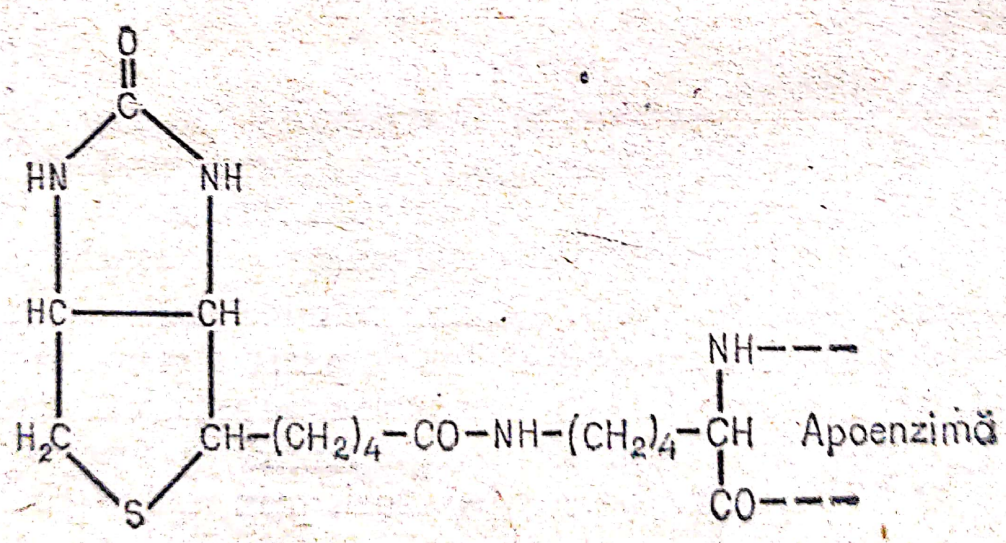
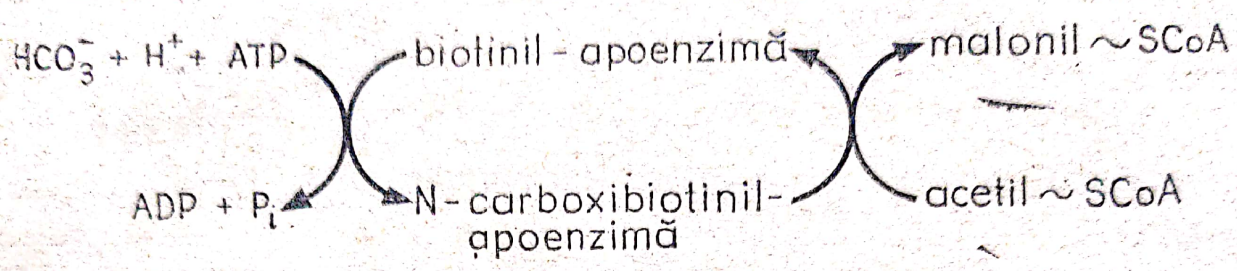


Fig. 3.15. Legătura peptidică stabilită între carboxilul biotinei și gruparea ε — aminică a unui rest de lizină din molecula apoenzimei.

Scanned with OKEN Scanner

$$ATP + \text{acetil-CoA} + CO_2 + H_2O \rightarrow ADP + P_i + \text{malonil-CoA}$$

Trecerea acetil ~ SCoA în malonil ~ SCoA poate fi reprezentată și astfel:



Această reacție se produce în cursul biosintezei acizilor grași din *Escherichia coli*, din drojdia de bere și din citoplasma celulelor mamiferelor.

Transformarea biotinil-apoenzimei în N-carboxibiotinil-apoenzimă fiind o reacție endergonică, reacția primei enzime cu ionii HCO_3^- și H^+ are loc cu absorbție de energie și de aceea poate fi realizată numai în prezență de ATP și Mn^{2} :

$$ATP + HCO_3^- + H^+ + \text{biotinil-apoenzimă} \overset{Mn^{2+}}{\rightleftharpoons} ADP + P_i + \text{N-carboxibiotinil-apoenzimă}$$

carboxilarea substratului având loc pe seama N-carboxibiotinil-apoenzimei care trece în biotinil-apoenzimă:

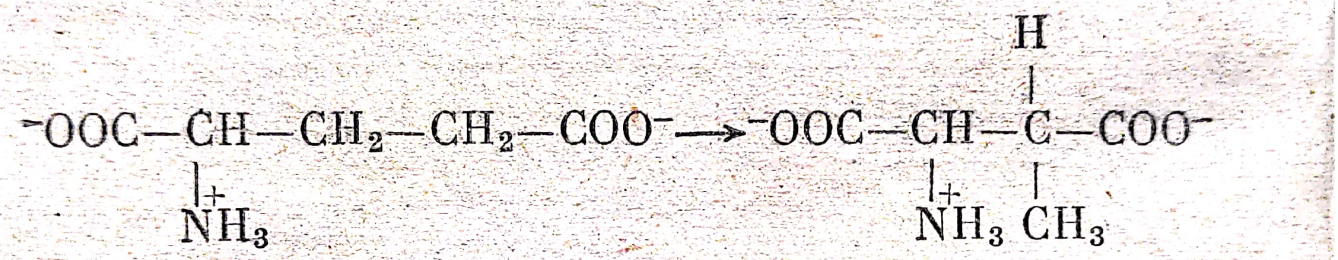
$$\text{N-carboxibiotinil-apoenzimă} + \text{substrat} \rightleftharpoons \text{biotinil-apoenzimă} + \text{substrat carboxilat}$$

3.5.6. Coenzime ale vitaminelor B_{12}

Vitaminele B_{12} (v. 2.2.1. Vitamine ale „complexului B") reprezintă — după cum s-a mai amintit — factori de creștere absolut necesari pentru unele microorganisme, iar pentru mamifere factori care împiedică mucoasa gastrică să se atrofieze și să apară achilia, anemia megalocitară, trombopenia cu diateză hemoragică, precum și mielita funiculară (tulburări digestive, hematologice și respectiv neurologice).

Barker[1] și colaboratorii au constatat în 1958 că vitaminele B_{12} îndeplinesc și rolul de cofactori enzimatici cunoscuți sub numele de *coenzime cobamidice* în procesul transformării *glutamatului* în β—*metilaspartat*. Același colectiv de cercetare a izolat în 1960 coenzimele cobamidice cristalizate *benzimidazolcobamid coenzima* și 5, 6—*dimetilbenzimidazolcobamid coenzima* care intervin în egală măsură în reacția catalizată de transformare a glutamatului în β—metilaspartat.

Enzima care catalizează transformarea amintită se numește L-*treo* — 3 — *metilaspartatcarboxiaminometil mutază*, E.C. 5.4.99, în prezența uneia dintre cele două coenzime cobamidice menționate mai înainte:



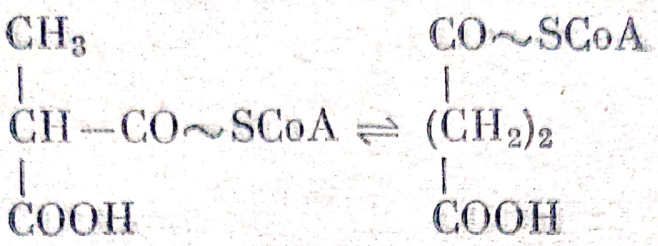
Folosindu-se metoda difracției radiațiilor *Roentgen* prin cristalele coenzimelor de mai sus, s-a constatat că, din punct de vedere structural, moleculele acestora se deosebesc de cele ale vitaminelor B_{12} numai prin prezența unui rest de adenozină în locul grupării —CN a cianocobalaminelor, între sistemul corinic și adenozil stabilindu-se o legătură.

Enzima numită *metil malonil*—CoA—*izomerază* (E.C. 5.5.99.2) din ficatul de bou și de șobolan, al cărei cofactor enzimatic este una dintre coenzimele cobamidice, catali-

---

[1] *Barker, Horace Albert* (b. 1907), biochimist american, profesor la Universitatea California (Campus Berkeley), a efectuat cercetări remarcabile în biochimia și fiziologia bacteriilor, precum și în domeniul enzimologiei, cu precădere asupra coenzimelor cobamidice.

zează reacția în care *metilmalonil* ~ SCoA se transformă reversibil în *succinil*~SCoA:



3.5.7. Feredoxine

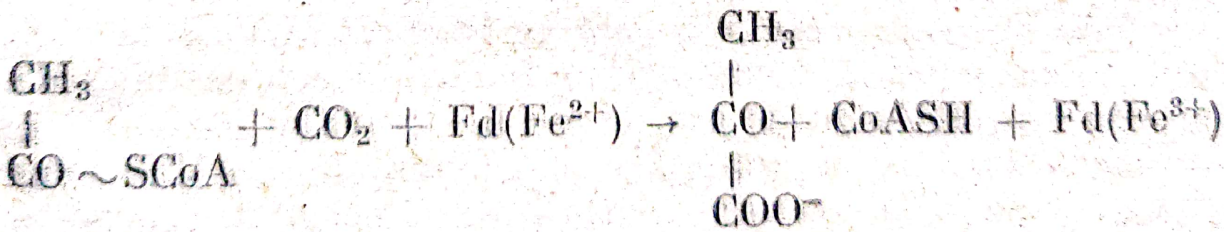
Prin feredoxine (Fd) se înțeleg cofactorii enzimatici existenți în cloroplastele din celulele unor plante superioare, în bacteriile fotosintetizante și în bacteriile anaerobe.

Feredoxina din bacteria fixatoare de azot denumită *Clostridium pasteurianum*, de exemplu este o metaloproteidă, alcătuită din 55 resturi de aminoacizi și amide ale acestora, 7 atomi de fier și 14 atomi de sulf, masa sa moleculară relativă fiind de 6 000 uam.

Din cele 55 resturi de aminoacizi și amide ale acestora 50 sînt de aminoacizi (din care 8 de cisteină) și 5 resturi de amide (trei de asparagină și două de glutamină).

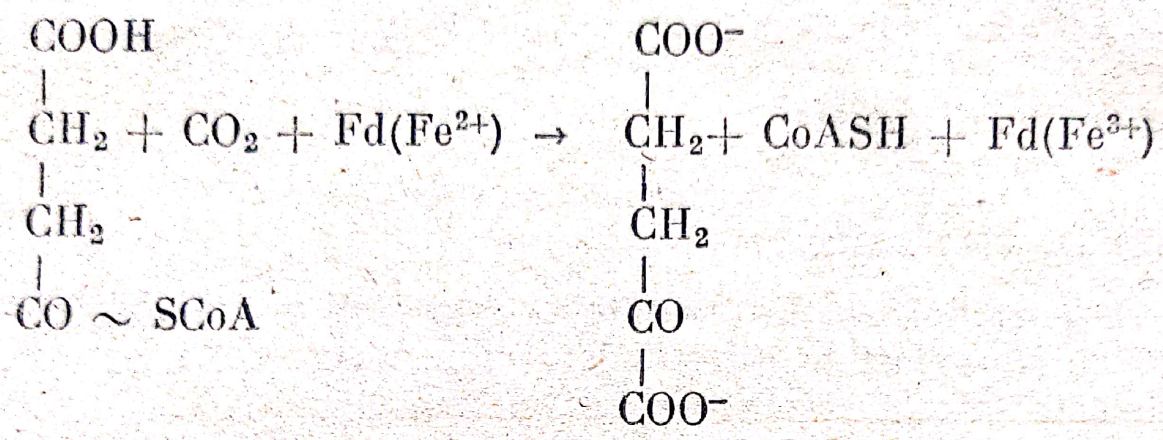
Feredoxina din această bacterie și din bacteria fotosintetizantă *Chromatium* contribuie la transportul electronilor și la fixarea azotului molecular în cursul fotosintezei.

Sistemele enzimatice acelulare izolate din bacteriile amintite catalizează în prezența feredoxinei reduse $Fd(Fe^{2+})$ formarea piruvatului din acetilcoenzimă ca substrat și CO_2, obținîndu-se piruvat, coenzimă A și feredoxină oxidată, $Fd(Fe^{3+})$ conform reacției următoare:



În mod analog, sistemul enzimatic acelular, izolat din bacteria fotosintetizantă *Chlorobium thiosulfatophilum*, cata-

lizează în prezența feredoxinei reduse pentru obținerea α—cetoglutaratului din *succinilcoenzimă* A ca substrat și CO_2, formîndu-se α—cetoglutarat + CoASH și $Fd(Fe^{3+})$:



3.5.8. Utilizarea unor enzime în industria alimentară

Făuritorii de bunuri, — pentru a-și îmbunătăți și diversifica alimentația — au folosit din timpuri imemorabile, pe baza unor informații transmise din generație în generație, anumite reacții chimice catalizate de enzime.

Acrirea laptelui, fermentația alcoolică a glucozei din mustul de struguri și din sucurile altor fructe, oțetirea vinului, dospirea aluatului pentru pregătirea pîinii, topitul plantelor textile reprezintă cele dintîi reacții chimice catalizate de enzime, pe care producătorii de bunuri le foloseau în mod cu totul empiric, fără a avea încă nici un fel de idee despre factorii care determină transformarea unor substanțe în alte substanțe cu însușiri diferite.

Parafrazînd cuvintele rostite de acel faimos domn *Jourdain* din comedia *Burghezul gentilom* a lui *Molière*: *Faire de la prose sans le savoir* (a face proză fără să știi), s-ar putea spune că și creatorii de bunuri făceau enzimologie, fără să știe, activînd de mii de ani în domeniul enzimologiei practice, fără să știe nimic despre enzime pînă în 1897, cînd *Büchner* a descoperit natura enzimatică a proceselor fermentative. Mai precis spus, acesta a dovedit pe cale experimentală că enzimele acționează și în afara celulelor din care au făcut parte. Cercetătorului *Takamine* îi aparține me-

toda de a folosi pentru prima oară în 1914 unele microorganisme ca surse enzimatice, înlocuind malțul pentru fabricarea industrială a etanolului cu enzime amilolitice produse de mucegaiuri (fungi).

Realizarea în industria alimentară a unor procese fermentative cu ajutorul enzimelor este mult mai ușoară decît cea în care sînt folosite microorganisme ca atare, deoarece enzimele se caracterizează — după cum s-a mai spus — prin următoarele însușiri:

— prezintă specificitate mare;
— sînt netoxice;
— sînt active în concentrații mici și acționează cu viteză mare în condiții obișnuite de presiune, temperatură și *p*H;
— după acțiunea lor asupra substratului se dezactivează foarte ușor;
— pot fi conservate în condiții bune;
— activitatea lor poate fi ușor standardizată.

Utilizarea enzimelor depinde exclusiv de modul în care se află în *mediul de cultură*. Astfel, cînd enzimele sînt *extracelulare*, adică în stare liberă în mediul amintit mai sus, pot fi izolate cu ușurință prin centrifugarea și filtrarea acestuia. Cînd însă enzimele sînt *intracelulare*, ca în marea majoritate a cazurilor, trebuie anihilate mai întîi membranele celulelor și ale organitelor celulare numite mitocondrii care sînt adevărate baterii enzimatice. În acest scop pot fi folosite unele metode fizice (supunerea celulelor acțiunii unor abrazivi de mare finețe, ultrasunetelor, variațiilor bruște ale presiunii și temperaturii), precum și metode chimice, ca de exemplu, *autolizarea*, adică autodistrugerea membranelor celulare și *mitocondriale* datorită activității propriilor lor enzime.

Din grupul sistemelor enzimatice de origine microbiană cele mai folosite sînt cele care acționează asupra polizaharidelor și proteinelor. De aceea, în cele ce urmează, vom face cunoștință cu unele dintre enzimele cele mai cunoscute din aceste grupuri. Pentru acest fapt ne vom opri pe scurt asupra celor mai reprezentative dintre enzimele *polizaharolitice* și respectiv *proteolitice*.

Scanned with OKEN Scanner

3.5.8.1. Enzime polizaharolitice

3.5.8.1.1. Enzime amilolitice

Să începem, spunînd mai întîi cîte ceva despre amidon (amil), care este un *glucan* cu formula moleculară $(C_6H_{10}O_5)_n$. Deși formula moleculară exactă a amidonului este $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot H_2O$, totuși se folosește de obicei formula precedentă, deoarece față de valoarea mare a *indicelui de policondensare n* existența moleculei de apă poate fi neglijată.

Amidonul reprezintă cea mai răspîndită *poliglucidă de rezervă* din plante, fiind totodată și o sursă energetică de mare însemnătate pentru toate animalele. Luînd naștere în plante și cu precădere în frunzele verzi în cursul fotosintezei, amidonul este scindat hidrolitic, sub influența unor enzime adecvate, în glucoză, care este transportată în diferite organe ale plantelor. La nivelul acestor organe amidonul este resintetizat din glucoza rezultată și depozitat apoi sub formă de *granule*. Cele mai mari acumulări procentuale de amidon se găsesc în semințe: 62—82% la orez, 72—72% la porumb, 57—72% la grîu sau în alte părți ale plantei, ca de exemplu, în tuberculi (tulpini subterane) de cartof, sub numele de *feculă*, proporția sa fiind însă cam de trei ori mai mică (14—20%) decît cea a amidonului propriu-zis în boabele amintite mai înainte.

Întrucît în macromolecula amidonului intră resturi de α—D—glucoză (α—D—glucopiranoză) legate atît 1,4—α— cît și 1,6—α—glicozidic s-a dedus că, din punct de vedere structural și al compoziției chimice, amidonul este, de fapt, un amestec omogen, format din aproape 25% *amiloză* și 75% *amilopectină*.

În timp ce amiloza este solubilă în apă, dînd ceea ce se numește *cocă de amidon* și colorîndu-se în albastru-intens cu iodul, amilopectina absoarbe pînă la un anumit punct apă la temperatura obișnuită și în mod nelimitat apă fierbinte, rezultînd soluții coloide, numite *hidrosoli de amidon* (amilosoli). Menționăm că astfel de hidrosoli se gelifică, prin răcire, dînd ceea ce numim *geluri de amidon*.

Scanned with OKEN Scanner

Cele două componente ale amidonului, amiloza și amilopectina, diferă între ele prin gradul de policondensare *n*. Astfel, în macromolecula amilozei, de exemplu, intră 250—2 100 resturi de α—D—glucoză, unite între ele prin legături 1,4—α—glicozidice. Unitatea structurală de bază a amilozei este însă *maltoza*, între două resturi ale acestui dizaharid intercalîndu-se cîte o legătură 1,4—α—glicozidică. Datorită legăturii sale 1,4—α—glicozidice amiloza îmbracă în același timp o configurație atît liniară cît și una spirală, helicoidală, fiecare spiră fiind reprezentată de 6 resturi de α—D—glucoză. Datorită acestui fapt spațiul delimitat în afară de spirele amintite mai înainte se comportă ca un tub (canal), unde diverse substanțe străine pot fi adăpostite. Existența acestui canal în interiorul amilozei poate fi confirmată de însăși reacția de culoare caracteristică amidonului cu I_2, moleculele halogenului amintit pătrunzînd sub formă de incluziuni în spațiul delimitat de spire.

Amidonul în stare pură este pulverulent, alb, higroscopic, ușor solubil în apă caldă, care formează — după cum s-a mai spus — soluții coloide. Prin răcirea acestor soluții se depune pe fundul recipientului *cleiul de amidon*.

Prin *amylum solubile* (amidon solubil) se înțelege produsul de degradare parțială a amidonului, utilizat în practica de laborator, ca de exemplu, în *iodometrie*.

Prin hidroliză totală a amidonului rezultă α—D—glucoză. Hidroliza acestui glucan poate avea loc fie prin încălzire, fie în prezența unor acizi minerali (HCl etc.) sau a unor enzime. Prin hidroliza amidonului în mediu acid, de exemplu, rezultă mai întîi *dextrine*, apoi *maltoză* și abia la sfîrșit glucoză potrivit schemei: Amidon → *maltodextrine* → *eritrodextrine* → *acrodextrine* → *maltodextrine* → *maltoză* → *glucoză*.

Gradul de hidroliză și felul produșilor obținuți pot fi puși în evidență prin intermediul reacției de culoare cu I_2 și al reacției *Fehling*. Astfel, în timp ce amidonul colorează soluția în albastru-intens, amilodextrinele dau o colorație violetă și eritrodextrinele o colorație roșie, acro- și malto-

Scanned with OKEN Scanner

Cele două componente ale amidonului, amiloza și amilopectina, diferă între ele prin gradul de policondensare *n*. Astfel, în macromolecula amilozei, de exemplu, intră 250—2 100 resturi de α—D—glucoză, unite între ele prin legături 1,4—α—glicozidice. Unitatea structurală de bază a amilozei este însă *maltoza*, între două resturi ale acestui dizaharid intercalîndu-se cîte o legătură 1,4—α—glicozidică. Datorită legăturii sale 1,4—α—glicozidice amiloza îmbracă în același timp o configurație atît liniară cît și una spirală, helicoidală, fiecare spiră fiind reprezentată de 6 resturi de α—D—glucoză. Datorită acestui fapt spațiul delimitat în afară de spirele amintite mai înainte se comportă ca un tub (canal), unde diverse substanțe străine pot fi adăpostite. Existența acestui canal în interiorul amilozei poate fi confirmată de însăși reacția de culoare caracteristică amidonului cu I_2, moleculele halogenului amintit pătrunzînd sub formă de incluziuni în spațiul delimitat de spire.

Amidonul în stare pură este pulverulent, alb, higroscopic, ușor solubil în apă caldă, care formează — după cum s-a mai spus — soluții coloide. Prin răcirea acestor soluții se depune pe fundul recipientului *cleiul de amidon*.

Prin *amylum solubile* (amidon solubil) se înțelege produsul de degradare parțială a amidonului, utilizat în practica de laborator, ca de exemplu, în *iodometrie*.

Prin hidroliză totală a amidonului rezultă α—D—glucoză. Hidroliza acestui glucan poate avea loc fie prin încălzire, fie în prezența unor acizi minerali (HCl etc.) sau a unor enzime. Prin hidroliza amidonului în mediu acid, de exemplu, rezultă mai întîi *dextrine*, apoi *maltoză* și abia la sfîrșit glucoză potrivit schemei: Amidon → *maltodextrine* → *eritrodextrine* → *acrodextrine* → *maltodextrine* → *maltoză* → *glucoză*.

Gradul de hidroliză și felul produșilor obținuți pot fi puși în evidență prin intermediul reacției de culoare cu I_2 și al reacției *Fehling*. Astfel, în timp ce amidonul colorează soluția în albastru-intens, amilodextrinele dau o colorație violetă și eritrodextrinele o colorație roșie, acro- și malto-

dextrinele nu dau nici un fel de coloraţie. Pe de altă parte, în timp ce produşii inferiori de hidroliză reduc reactivul *Fehling*, rezultînd oxid de cupru (I) roşu-cărămiziu, produşii superiori de hidroliză nu reduc reactivul la care ne-am referit mai înainte.

Hidroliza enzimatică a amidonului are loc în prezenţa enzimelor numite *α—amilaze*, *β—amilaze*, *dextrinază* şi *maltază*, numită şi *glucoamilază* sau *amiloglucozidază*. Enzimele amintite iau naştere în bacterii, ca de exemplu: *Bacillus dastaticus*, *Bacillus mesentericus* şi *Bacillus subtilis* sau în fungi cum sînt, de exemplu cei din genul *Aspergillus (Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae)*.

α—Amilazele, existînd în saliva şi sucul pancreatic al animalelor şi omului, scindează legăturile 1,4 —α— glicozidice din centrul macromoleculelor de amiloză şi amilopectină, din amiloză rezultînd maltoza şi din amilopectină maltoză şi izomaltoză. Maltoza este, la rîndul său, hidrolizată de maltază în glucoză.

β — Amilazele, existînd mai ales în seminţele plantelor, scindează legăturile 1, 4 — α — glicozidice de la extremitatea macromoleculelor de amiloză şi amilopectină. În timp ce amiloza este hidrolizată aproape în întregime la maltoză, amilopectina este scindată hidrolitic doar parţial, β—amilazele neacţionînd asupra ramificaţiilor.

Hidroliza amidonului începe din cavitatea bucală, unde amilaza salivară, numită şi *ptialină* (gr. *ptyalon*, salivă) acţionînd asupra acestuia îl transformă în policondensate cu lanţuri scurte.

Enzimele polizaharolitice amintite mai sus sînt folosite în:

— panificaţie cînd α—amilaza făinurilor utilizate are o activitate redusă, pentru majorarea cantităţii de maltoză eliberată în cursul plămădirii şi pregătirii aluatului;

— industria etanolului pentru intensificarea zaharificării plămezii de cereale înaintea fermentaţiei alcoolice;

— industria berii şi a sucurilor de fructe pentru înlăturarea amidonului şi limpezirea lichidelor respective.

Scanned with OKEN Scanner

3.5.8.1.2. Enzime pectinolitice

Enzimele pectinolitice, numite și pectinaze, biosintetizate de bacterii catalizează topitul plantelor textile, iar cele produse de *Aspergillus niger* și de alți fungi determină biodegradarea pectinelor în vinificație și în industria sucurilor de fructe.

3.5.8.1.3. Invertaza

Invertaza (zaharaza sau sucraza), biosintetizată de levuri catalizează *invertirea* zaharozei, adică transformarea acesteia într-un amestec de D—glucoză și D—fructoză. Zahărul invertit, fiind, ca și mierea de albine, mai hidrosolubil și mai higroscopic decît zaharoza, este folosit atît la fabricarea bomboanelor cît și a altor produse de cofetărie.

3.5.8.2. Enzime proteolitice

Enzimele *proteolitice*, numite și *proteaze*, provenite din bacterii (*Bacillus subtilis*, *Clostridium welchii* etc.) sau din fungi (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* etc.), servesc în:

— panificație;

— industria produselor lactate pentru stabilizarea laptelui concentrat;

— industria berii pentru limpezirea acestei băuturi;

— la prepararea unor medii microbiologice care să „digere" diverse surse proteice (carne de pește, resturi din abatoare etc.).

Trebuie menționat și faptul că enzima de coagulare a laptelui, numită *cheag*, *lactoferment*, *labferment* sau *chimozină*, provenită din mucoasa gastrică a unuia din cele patru compartimente ale stomacului rumegătoarelor tinere , (compartiment numit de asemenea cheag), este utilizată la obținerea brînzeturilor.

Penicilinaza, enzima existentă în numeroase bacterii (*Bacillus antracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococus aureus* etc.) și actinomicete (*Actinomyces candidus*), este — utiljzată în industria produselor lactate, cînd laptele

supus fermentației lactice provine de la animale tratate cu penicilină. Penicilinaza, catalizînd deschiderea heterociclului β—lactamic (II) al penicilinei, antibioticul respectiv, ajuns în lapte în cursul tratamentului, se inactivează, astfel încît asupra microorganismelor utile prezente în acest sistem coloid nu mai are cine să exercite vreo acțiune bactericidă.

Avîndu-se în vedere faptul că apoenzimele sînt proteine și manifestă — după cum se știe — termolabilitate, cercetătorii s-au gîndit să folosească această însușire a enzimelor, în general, pentru măsurarea timpului de sterilizare sau pasteurizare a unor alimente perisabile. Totodată, prin măsurarea activității enzimatice pe toată durata păstrării și maturării unor alimente, pot fi determinate anumite aspecte din biodinamica alimentelor respective. Testarea procesului de pasteurizare a laptelui, de exemplu, se poate face prin determinarea pe cale experimentală a activității amilazelor, fosfatazelor și peroxidazelor.

Menționăm de asemenea că, prin determinarea activității amilazelor, ne putem da seama de calitatea făinurilor și a mierii de albine, iar prin determinarea activității aspartat aminotransferazei (E.C. 2.6.1.1) poate fi diferențiată carnea proaspătă de cea conservată prin congelare.

Prin determinarea activității enzimatice se dozează anumite componente alimentare, cum sînt, de exemplu: acizii lactic, citric, malic și tartric, glicerolul și glucidele.

3.5.9. Utilizarea unor enzime în chimia agricolă

În unele cercetări de fiziologie vegetală normală și patologică, în studierea efectelor pesticidelor și a stimulatorilor de creștere asupra diferitelor plante, precum și în determinarea rezistenței la ger și secetă a plantelor de cultură se folosește măsurarea activității unor enzime.

Pentru a ne da seama dacă anumite produse vegetale sînt păstrate în condiții corespunzătoare, trebuie cercetată desfășurarea reacțiilor enzimatice proprii catabolismului (amiloliza, citoliza, proteoliza etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Cunoscîndu-se faptul că germinarea determină în semințele cerealelor (grîu, orz etc.) creșterea activității α—amilazei și a proteinazelor, prin determinarea activității acestor enzime poate fi testată hidroliza amidonului și a proteinelor de rezervă.

3.5.10. Utilizarea unor enzime în industria chimică organică

Enzimele sînt folosite ca reactivi și în industria chimică organică. Cercetarea structurii primare a proteinelor (secvența resturilor de aminoacizi) poate fi realizată numai prin hidroliză enzimatică cu ajutorul unor proteinaze (chimotripsină, papainǎ, pepsinǎ, tripsinǎ). În acest scop, prin fermentarea, deșeurilor de amidon provenite din diverse industrii alimentare de către unele bacterii anaerobe cum sînt, de exemplu *Clostridium butyricum* și *Clostridium acetobutyricum* rezultă *n*—butanol, $CH_3—(CH_2)_2—CH_2OH$. În cursul fermentației butirice din glucoză rezultă și acid *n*—butiric:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow CH_3—CH_2—CH_2—COOH + 2\,CO_2 + 4\,H_2$$

În fermentația acetonbutirică rezultă cantități echimoleculare de acetonă și *n*—butanol, substratul de la care se pleacă inițial fiind piruvatul.

Pentru obținerea pe cale enzimatică a acetonei, a acidului *n*—butiric și a *n*—butanolului au loc următoarele reacții redate schematic:

$$CH_3—CO—COOH + E_1—TPP \overset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons} E_1 - TPP - CHOH - CH_3 + CO_2$$

Acetaldehida activată, $E_1—TPP—CHOH—CH_3$, reacționînd cu CoASH în prezența NAD^+, se formează $CH_3—CO\sim SCoA$, $E_1—TPP$ și $NADH + H^+$:

$$E_1—TPP—CHOH—CH_3—CoASH + NAD^+ \rightarrow CH_3—CO\sim SCoA + E_1—TPP + NADH + H^+$$

Scanned with OKEN Scanner

Cunoscîndu-se faptul că germinarea determină în semințele cerealelor (grîu, orz etc.) creșterea activității α—amilazei și a proteinazelor, prin determinarea activității acestor enzime poate fi testată hidroliza amidonului și a proteinelor de rezervă.

3.5.10. Utilizarea unor enzime în industria chimică organică

Enzimele sînt folosite ca reactivi și în industria chimică organică. Cercetarea structurii primare a proteinelor (secvența resturilor de aminoacizi) poate fi realizată numai prin hidroliză enzimatică cu ajutorul unor proteinaze (chimotripsină, papaină, pepsină, tripsină). În acest scop, prin fermentarea, deșeurilor de amidon provenite din diverse industrii alimentare de către unele bacterii anaerobe cum sînt, de exemplu *Clostridium butyricum* și *Clostridium acetobutyricum* rezultă *n*—butanol, $CH_3—(CH_2)_2—CH_2OH$. În cursul fermentației butirice din glucoză rezultă și acid *n*—butiric:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow CH_3—CH_2—CH_2—COOH + 2\,CO_2 + 4\,H_2$$

În fermentația acetonbutirică rezultă cantități echimoleculare de acetonă și *n*—butanol, substratul de la care se pleacă inițial fiind piruvatul.

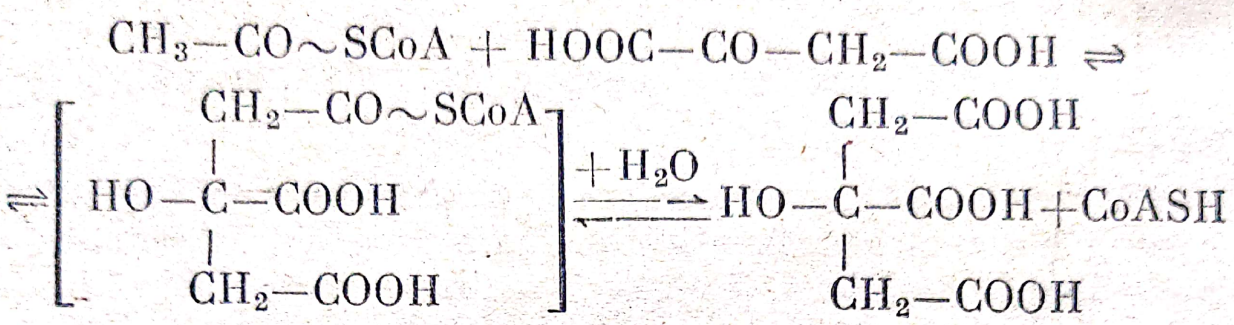
Pentru obținerea pe cale enzimatică a acetonei, a acidului *n*—butiric și a *n*—butanolului au loc următoarele reacții redate schematic:

$$CH_3—CO—COOH + E_1—TPP \overset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons} E_1 - TPP - CHOH — CH_3 + CO_2$$

Acetaldehida activată, $E_1—TPP—CHOH—CH_3$, reacționînd cu CoASH în prezența NAD^+, se formează $CH_3—CO\sim SCoA$, $E_1—TPP$ și $NADH + H^+$:

$$E_1—TPP—CHOH—CH_3—CoASH + NAD^+ \rightarrow CH_3—CO\sim SCoA + E_1—TPP + NADH + H^+$$

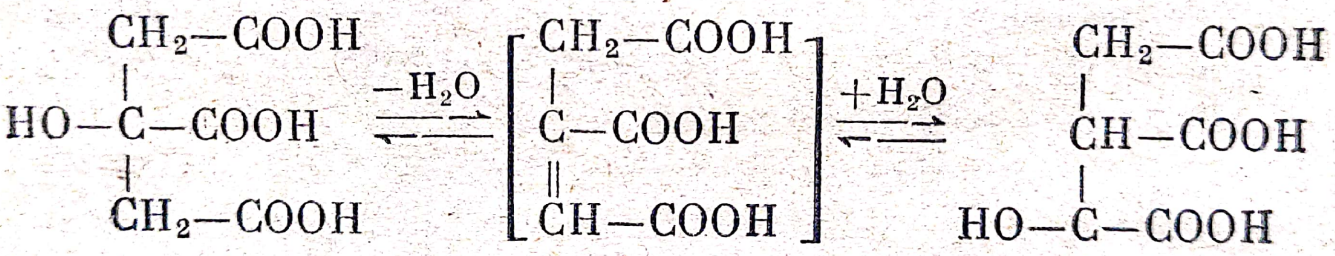
Acetil ~ SCoA reacționează cu acidul oxalilcetic în prezența *citrat sintetazei* (E.C. 4.1.3.7) activată de ionii Mg^{2+}, formîndu-se în prima etapă citrilcoenzimă A, citril ~SCoA, care se transformă în a doua etapă în acid citric și coenzimă A, CoASH:



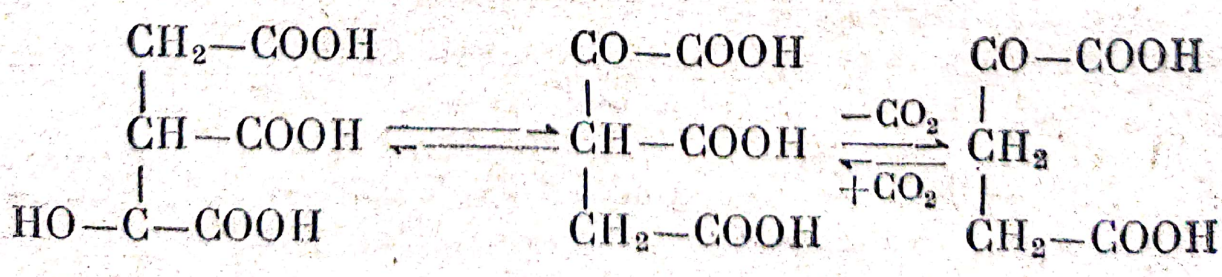
Hidroliza citrilcoenzimei A are un caracter puternic exergonic ($\Delta H = -32{,}186$ kJ/mol) datorită legăturii macroergice din citril ~SCoA.

Liaza numită *aconitat hidratază*, cunoscută mai ales sub numele de *aconitază* (E.C. 4.2.1.3), catalizează trecerea reversibilă:

Acid citric $\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}$ Acid *cis*-aconitic $\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}$ Acid izocitric:



Acidul izocitric, la rîndul său, prin dehidrogenare sub acțiunea NAD—*izocitrat dehidrogenazei* E.C. 1.1.1.42 formează inițial *acid oxalilsuccinic* care, prin decarboxilare, trece apoi în acid α—cetoglutaric:



Din acetilcoenzimă A rezultă în alte condiții *acid acetilacetic* (β—cetobutiric), din care derivă pe de o parte acetonă și alcool izopropilic:

$$CH_3—CO—CH_2—COOH \xrightarrow{CO_2} CH_3—CO—CH_3 \xrightarrow{2[H]} CH_3—CHOH—CH_3$$

iar pe de altă parte se formează acid *n*—butiric și alcool *n*—butilic:

$$CH_3—CO—CH_2—COOH \xrightarrow[-H_2O]{+4[H]} CH_3—CH_2—CH_2—COOH \xrightarrow[-H_2O]{+4[H]} CH_3—CH_2—CH_2—CH_2OH$$

Din acetaldehida activată și acid piruvic rezultă E_1—TPP și *acid acetillactic*, din care prin decarboxilare se formează *acetoină*, care, prin hidrogenare, trece în 2,3—*butandiol:*

$$E_1—TPP—CHOH—CH_3 \xrightarrow{CH_3—CO—COOH} H_3C—OC—\underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—OH + E_1—TPP$$

$$H_3C—OC—\underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—OH \xrightarrow{CO_2} H—\underset{\displaystyle CO—CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—OH \xrightarrow{+2[H]} H—\underset{\displaystyle H—\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—OH}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—H$$

Enzimele sînt folosite și în unele ramuri ale tehnicii. De exemplu, în industria textilă, înaintea înălbirii fibrelor

textile amidonul de pe suprafața acestora era înlăturat în trecut prin intermediul *maltajului* (îndepărtarea amidonului cu ajutorul amilazei din malț). Maltajul a fost înlocuit însă în zilele noastre prin alt procedeu, în care se folosește în același scop amilaza bacteriană, înlăturarea amidonului efectuîndu-se de peste 140 ori mai repede, durata procesului amintit reducîndu-se de la 24 ore la cel mult 10 minute.

În timp ce în trecut fermentarea naturală a pieilor de oaie, de exemplu, se desfășura cu rezultate discutabile abia în 5—6 zile, în prezent, datorită proteazelor folosite pentru delînarea pieilor de oaie, procesul este realizabil în cel mult 12 ore.

Pentru producerea penicilinelor semisintetice, mai stabile la acțiunea penicilinazei decît cele naturale, precum și la fabricarea altor antibiotice, vitamine, tonice etc. se folosesc diferite enzime.

Parafinele și alcoolii inferiori sînt metabolizați de numeroase microorganisme aerobe (bacterii, alge, fungi și drojdii[1]) prin intermediul echipamentului lor enzimatic în proteine cu o valoare nutritivă comparabilă celei a proteinelor de origine animală. Mai amănunțit spus, începînd din 1957 cercetătorii francezi de specialitate au realizat primele culturi de drojdii[1] pe medii petroliere, microorganismele respective utilizînd ca surse de carbon și energie alcani cu C_{10}—C_{30}.

Cercetătorii au urmărit pe de o parte să obțină prin deparafinarea *ligroinei*[2], a *petrolului lampant*[3] și a *motorinei*[4] o serie de concentrate proteice, avînd un conținut vitaminic important și pe de altă parte să utilizeze *n*-alcanii în stare

---

[1] Drojdiile folosite sînt din familia *Cryptococcus*: *Candida lipolytica*, *Candida utilis*, *Candida pulcherrima*, *Candida tropicalis* etc.

[2] Ligroina este o benzină ușoară cu C_5—C_8 care fierbe la 30—150°C și este folosită ca solvent și carburant lichid.

[3] Petrolul lampant (C_{10}—C_{15}) fierbe la 210—270°C (carburant pentru tractoare și combustibil casnic).

[4] Motorina (C_{15}—C_{20}) fierbe la 270—360°C (carburant *Diesel* și materie primă pentru prelucrare secundară).

Scanned with OKEN Scanner

pură ca sursă de carbon și energie pentru dezvoltarea microorganismelor care să producă, prin intermediul echipamentului lor enzimatic, concentrate bogate în acizi carboxilici, glucide, vitamine, proteine etc.

Pentru producerea drojdiilor pe medii petroliere se utilizează emulsii *n*—alcanice de concentrații 1—5% în mediu apos, în care se adaugă săruri anorganice cu azot, fosfor și magneziu ca factori de creștere, precum și vitamine ale complexului B.

Mediul de cultură trebuie să aibă un *p*H de 4—7 unități, să fie bine aerat și controlat în mod permanent din punct de vedere termic, deoarece procesul are un caracter puternic exergonic.

Nicu Ceaușescu și *Ion Popescu*[1] în lucrarea *Tehnologii neconvenționale* menționează utilizarea drojdiilor din familia *Cryptococcus* amintită mai înainte la obținerea, prin fermentarea *n*—alcanilor sau a motorinei, a unor proteine cu valoare nutritivă foarte ridicată.

Pentru realizarea unor tehnologii de fabricare a proteinelor din petrol trebuie rezolvate mai întîi anumite probleme de transfer privind masa, căldura etc., precum și factorii reologici care influențează forma constructivă a cultivatorului și a sistemelor de aerare-agitare.

Proteinele biosintetizate din *n*-alcani au o compoziție chimică variabilă care depinde de felul microorganismelor, de substrat și de condițiile de lucru.

Tabelul 3.11 conține numele microorganismelor, substratul și compușii organici biosintetizați în procente de masă.

Proteinele astfel obținute conținînd în jur de 50% C, 30% O_2 și 10—11% N_2, se poate deduce că, în cursul biosintezei, jumătate din cantitatea carbonului și hidrogenului din *n*-alcanii utilizați se transformă în CO_2 și apă.

Datorită creșterii la scară mondială a consumului de săpun în raport cu cantitatea de grăsimi relativ stațio-

---

[1] *Ceaușescu Nicu, Popescu Ion: Tehnologii neconvenționale*, Craiova Editura Scrisul românesc, 1982, p. 212.

Tabelul 3.11

Numele microorganismelor, denumirea substratului și compușii organici biosintetizați în procente de masă

Microorganism	Substrat	Proteină brută	Lizină	Metionină	Triptofan	Lipide	Glucide
Bacterii	Metanol	80	5,8	2,2	1	8	10
Drojdii	Motorină	69	7,8	1,6	1,3	2	15—20
	n-alcani	60	7,4	1,8	1,4	9	20—25
Fungi	Glucide	35—40	6,5	1,5	1,5	5	10—20
Alge	CO_2	45—50	4,6	1,4	1,4	5	10—18

nară, au fost sintetizate noi produse cu însușiri oarecum similare numite *detergenți* (lat. *detèrgo-detèrgere*, a curăța). Astfel de compuși manifestă însușiri *tensioactive* ca și săpunurile. Detergenții, micșorînd *tensiunea superficială* la interfețe, au proprietatea de a emulsiona grăsimile și de a spăla.

Detergenții sînt de două feluri: *neionici* și *ionici*. În timp ce primii au, ca și săpunurile, catene strict liniare și pot fi degradabili pe cale enzimatică, ultimii nu sînt biodegradabili, rămînînd în apele de spălare. De aceea detergenții ionici (anionici și cationici), fiind deversați odată cu apele de spălare în diferite cursuri de apă, distrug fauna și flora acestora.

Am amintit despre detergenți (dero, perlan, tim și biotim), deoarece la fabricarea lor se folosesc proteaze rezistente în mediu bazic.

În ultima perioadă se vorbește tot mai mult despre problema enzimelor imobilizate pe polimeri naturali și sintetici.

Lanțul proteic al apoenzimei este stabilizat prin cuplare *in vivo* într-un complex membrană-enzimă.

Cînd o enzimă ajunge *in vitro*, se produc modificări importante în structurile lanțului proteic: una la nivelul structurilor cuaternară și terțiară ale lanțului proteic amintit în urma eliberării enzimei din complexul membrană-enzimă și alta la nivelul structurii primare a aceluiași lanț în secvența resturilor de aminoacizi. Dacă enzima care ne interesează este cuplată covalent pe un polimer natural sau sintetic (fig. 3.16), așa cum era inițial în complexul amintit, modificările menționate mai sus nu mai au loc.

Principalele tehnici de imobilizare a enzimelor se realizează prin:

— adsorbție pe geluri sau pe schimbători de ioni;
— includere în geluri;
— reticulare a lanțului proteic;
— cuplare covalentă pe polimeri.

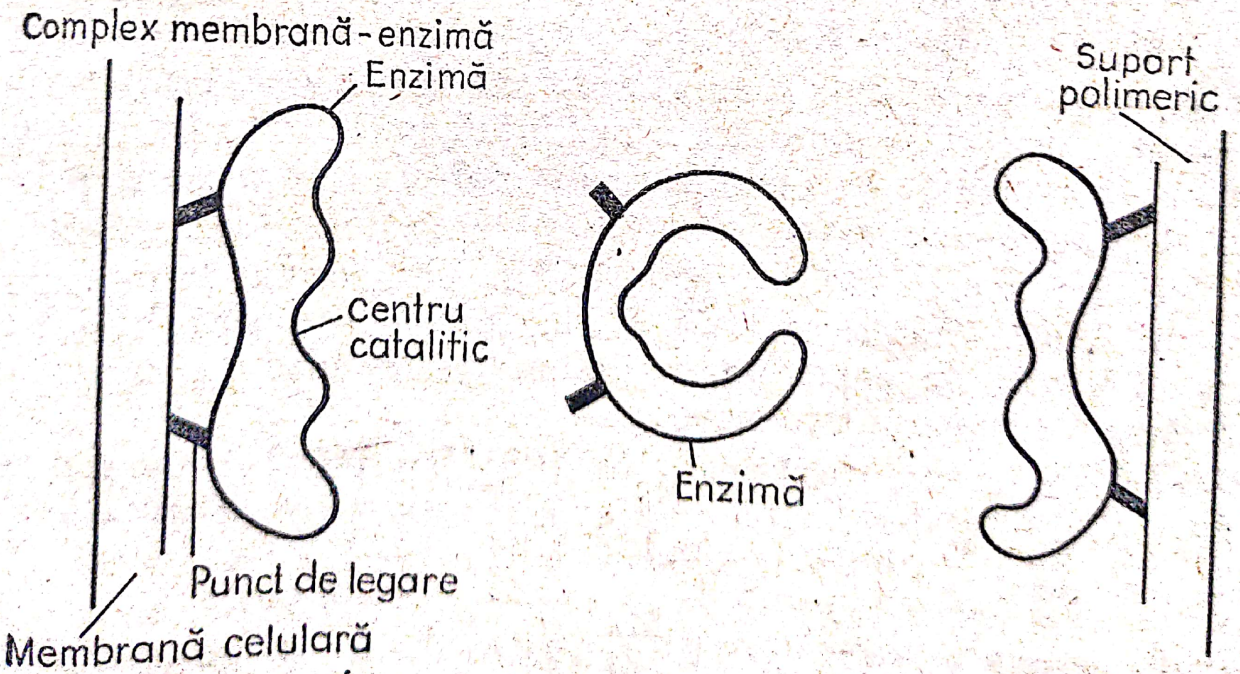


Fig. 3.16. Reprezentare schematică a modificărilor produse în lanțul proteic al unei enzime ajunsă *in vitro*.

Scanned with OKEN Scanner

Suporturile folosite pentru imobilizarea enzimelor sînt: *organice*, *anorganice* și *mixte* (organice-anorganice). În tabelul 3.12 sînt incluse principalele suporturi utilizate în acest scop.

Orice suport, pentru a fi corespunzător scopului urmărit, trebuie să fie:

— reactiv din punct de vedere chimic, fără însă a dăuna structurii apoenzimei;
— rezistent la acțiunea microorganismelor;
— durabil;
— nedeformabil, adică să aibă dimensiuni constante;
— foarte poros;
— cît mai ieftin.

După imobilizarea catalazei în 1956 prin adsorbție pe schimbători de ioni și a ribonucleazei pe anioniți (Dowex 2) sau cationiți (Dowex 50) s-a constatat că, pe lîngă deformarea lanțului proteic în cursul adsorbției, valoarea punctului izoelectric crește sau scade, după cum adsorbția are loc pe suporturi electronegative, respectiv electropozitive.

Întrucît ribonucleaza își reia prin desorbție pînă la aproape 99% din activitatea sa în stare liberă s-a ajuns la concluzia că, în timpul adsorbției, structura sa macromoleculară rămîne intactă, modificîndu-se doar cea a centrelor sale active.

Este cunoscut faptul că enzimele în stare imobilizată sînt mai termostabile și mai rezistente la acțiunea inhibitorilor și a variațiilor de *p*H ale mediului, putîndu-se folosi sau izola din mediul de reacție ori de cîte ori este necesar prin centrifugare sau prin filtrare.

Enzima proteolitică, izolată din pancreasul bovinelor, numită *alfachimotripsină* (v. 3.4.2. Centru catalitic), hidrolizează legăturile peptidice, amidice și esterazice formate de carboxilul unor aminoacizi.

Într-o lucrare[1] publicată în 1981, cu prilejul efectuării tezei de doctorat a cetățeanului pakistanez *Abdul Wahe-*

[1] H.D. *Schell* A. *Waheed*, *D. Bănățeanu*, *M. Rabega* și *T. Benția*, *Obținerea și caracterizarea alfachimotripsinei imobilizate pe derivați ai agarozei*, Studii și cercetări de biochimie, 1981, 24, 1, pp. 97—107.

Tabelul 3.12

Principalele suporturi folosite pentru imobilizarea unor enzime

Suporturi organice:	
Polizaharide	Agar Amidon Celuloză
Polimeri vinilici	Poliacrilamidă Poli(etenă)/Anhidridă maleică Poli(acid metacrilic)/Acid *m* fluoroanilid metacrilic
Polimeri ai amino-acizilor și derivaților	Poli (*p*-amino-D-L-fenilalanină)/L leucină
Rășini	Rășini fenolformaldehidice
Suporturi anorganice:	
	Sticlă Rețele metalice (de nichel) SiO_2 coloid, alumină
Suporturi mixte:	
	Sticlă + polimeri organici SiO_2 + polimeri organici

Scanned with OKEN Scanner

ed sub conducerea noastră și a tovarășului Dr. *Horst* D. *Schell*, șeful laboratorului de enzimologie al Institutului

Tabelul 3.13

Principalele enzime imobilizate și utilizările lor

Enzimă imobilizată	Utilizare
Amilaze	Producerea glucozei în flux continuu
Amiloglucozidază	Transformarea continuă a matozei în glucoză
Asparaginaza	Dozarea continuă a D, L-asparaginazei
Catalaza	Conservarea alimentelor
Celulaza	Transformarea continuă a celulozei în produse hidrosolubile
Galactozidaza	Conversia continuă a β-D-galactozidelor
Glucozoxidaza	Transformarea continuă a glucozei în acid glucuronic
Lipaza	Hidroliza continuă a lipidelor
Pectinaze	Limpezirea sucurilor de fructe
Ureaza	Determinarea continuă a ureei din lichide biologice

Scanned with OKEN Scanner

Central de Biologie din București s-a ajuns la unele concluzii originale, dintre care menționăm:

— alfachimotripsina își menține *p*H-ul neschimbat prin imobilizare, micșorîndu-și sensibilitatea la variațiile de *p*H ale mediului de reacție și mărindu-și termostabilitatea;

— alfachimotripsina imobilizată pe agaroză activată cu bromcian CNBr are o constantă *Michaelis* aparentă (K_M) a cărei valoare este mai mică decît în cazul cazeinei și al *esterului etilic al* N-*benzoil—L—tirozinei* (BTEE), egală pentru *clorhidratul esterului etilic al* α—N—*benzoil*—L—*argininei* (BAEE) și mai mare decît în cazul *esterului etilic* al N—*acetil*—L—*tirozinei* (ATEE) în raport cu valoarea constantei *Michaelis* (K_M) a alfachimotripsinei în stare liberă;

— alfachimotripsina cuplată covalent de CH—Sepharoză 4 B formează un preparat enzimatic insolubil cu un conținut proteic de 0,97 mg/ml gel și o activitate proteolitică reziduală de 8%;

— între activitatea proteolitică reziduală a alfachimotripsinei imobilizate pe agaroză reticulată și activată cu CNBr și conținutul proteic al gelului enzimatic există o proporționalitate inversă, fiind de 60% la gelul al cărui conținut proteic este de 0,58 mg/ml gel;

În tabelul 3.13 sînt cuprinse principalele enzime imobilizate și utilizarea lor în practica enzimologică.

3.5.11. Utilizarea unor enzime în medicină

Existența proceselor vitale fiind strîns legată de activitatea enzimelor, *Warburg*, imaginînd un test optic, a descoperit prin intermediul acestuia prezența în serul sanguin a multor enzime care aparțin de fapt echipamentului enzimatic de bază al tuturor celulelor.

Este de subliniat faptul că enzimele serice catalizează prea puține reacții metabolice, datorită concentrațiilor foarte mici ale cofactorilor și substraturilor corespunzătoare, exceptîndu-se unele esteraze, ca de exemplu, colinesteraza și lipoproteinlipaza, precum și peptidazele sistemului de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.14

Principalele enzime a căror activitate crește după declanșarea infarctului miocardic

a
Izocitrat dehidrogenaza (IDH)
Lactat dehidrogenaza (LDH)
Malat dehidrogenaza (MDH)
Glutamat piruvat transaminaza (GPT) sau glutamat piruvat aminotransferaza (GPA)
Glutamat oxaloacetat transaminaza (GOT) sau glutamat oxaloacetat aminotransferaza (GOA)
Fructozo-1, 6-difosfat-D-gliceraldehid-3-fosfat-liaza
ATP: creatin fosfotransferaza sau creatin kinaza
b
Izocitrat dehidrogenaza
Ornitincarbamiltransferaza
Sorbit dehidrogenază
c
Acilcolin: acilhidrolaza (colinesteraza)
ATP: piruvat fosfotransferaza (piruvat kinaza)
Ceruloplasmina
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
Glutation reductaza $NADH_2$-dependentă

Avîndu-se în vedere faptul că cele mai multe dintre enzimele descoperite prin metoda *Warburg* în plasma sanguină există în toate celulele organismului de cercetat, modificarea activității unei enzime plasmatice nu oglindește totdeauna îmbolnăvirea unui anumit țesut, organ, respectiv sisteme de organe.

Pentru ca diagnosticarea enzimatică a bolilor interne[1] să capete un caracter sigur, științific, se recomandă examinarea paralelă a activității mai multor enzime plasmatice. În acest scop este determinată — după cum s-a mai amintit în treacăt mai înainte — activitatea enzimelor LDH, GOT și GTP.

In tabelul 3.14 sînt incluse principalele enzime a căror creștere a activității după infarct are o etiologie miocardică (*a*), hepatică (*b*), precum și enzimele a căror creștere a activității după infarct nu este încă lămurită din punct de vedere etiologic (*c*).

Leziunile hepatice influențează de asemenea asupra activității unor enzime (tab. 3.15).

Activitatea este reprezentată printr-un minus (—), unul, două sau trei plusuri, în care — = activitate enzimatică staționară + = creștere de 5 ori, ++ = creștere pînă la 20 de ori și +++ = creștere de peste 20 de ori a activității enzimatice normale.

Din grupul enzimelor utilizate în medicină menționăm alfachimotripsina, *tripsina cristalizată*, *hyaluronidaza* și *celulazele*, iar dintre antienzime amintim *aprotinina*.

Alfachimotripsina, inclusă în categoria enzimelor proteolitice, avînd un caracter antiinflamator, este folosită în diferite afecțiuni și intervenții chirurgicale: tromboflebite, abcese, hemoragii oculare (vitroase și retiniene), ulcere varicoase și diabetice, precum și pentru tratamentul unor edeme și revărsate sanguine și limfatice. Această enzimă se mai utilizează cu bune rezultate clinice sub formă de aerosoli în tratamentul supurațiilor pulmonare și a *atelectaziei* (turtirea alveolelor pulmonare datorită absenței aerului alveolar), precum și sub formă de instilații (picături) în oftalmologie (în tratamentul obstrucției glandelor lacrimale) și în oto-rino-laringologie (în tratamentul otitelor adezive și al rinitelor). Alfachimotripsina este folosită și pentru diagnosticarea citologică a cancerului gastric.

---

[1] *Dîethard, Amelung, Diagnosticul enzimatic al bolilor interne*. Editura medicală, București 1965 (traducere din l. germană).

Tabelul 3.15

Influența leziunilor hepatice asupra activității unor enzime

Enzima	Activitate
Glicoliza	
Alcool: NAD oxidoreductaza (alcool dehidrogenaza)	++
ATP: piruvat fosfotransferaza (piruvat kinaza)	—
Fosfoglucomutaza	++
Fosfohexozoizomerază	+++
Gliceroaldehid fosfat dehidrogenază	++
Lactat dehidrogenază	+
Ciclul Krebs	
Izocitrat dehidrogenază	++
Malat dehidrogenaza	+
Ciclul ureogenetic	
Arginază	++
Ornitincarbamiltransferază	+++
Metabolismul protidic	
Glutamat oxaloacetat aminotransferaza	+++
Glutamat piruvat aminotransferaza	+++
Glutation reductaza $NADH_2$-dependentă	++
Glutation reductaza $NADPH_2$-dependentă	+
Esteraze	
Fosfataza alcalină	+
Fosfataza acidă	+
ATP-ază	+

Scanned with OKEN Scanner

Tripsina cristalizată este o enzimă proteolitică care, aplicîndu-se local, lichefiază și înlătură țesutul necrozat. Soluția de tripsină se aplică sub formă de comprese sterile. Dacă *p*H-ul țesuturilor respective este sub 6, acestea sînt irigate mai întîi cu o soluție slab alcalină. Nu vor fi tratate cu soluție de tripsină cristalizată plăgile recente sau pe cale de epitelizare și nici suprafețele sîngerînde sau ulcerațiile produse de cancerul pielii.

Hialuronidaza (lauronază, tylază sau hyason) este o enzimă care catalizează liza acidului hialuronic și permeabilizează țesutul conjunctiv, determinînd resorbția edemelor și hematoamelor traumatice și postoperatorii.

Unguentul numit *lasonil* care conține 5 000 unități HDB de heparinoid „*Bayer*“ și hialuronidază 15 000 U.I. se recomandă în flebite, varice, hemoroizi, ulcere ale gambelor, hematoame și luxații. Este fabricat și la întreprinderea de antibiotice Iași în colaborare cu *B a y e r* Leverkusen R.F.G.

Celulazele din diverse preparate farmaceutice (Festal etc.) reduc acțiunea iritantă a celulozei asupra mucoasei gastro-intestinale, înlătură meteorismul (distensie abdominală datorată acumulării gazelor) și ajută digestia.

Aprotinina numită și *trasylol* se prezintă sub formă de fiole a 10 ml soluție izotonă injectabilă care conține aprotinină 100 000 U.I.K. Este o polipeptidă din plămînul de bovine care, inhibînd tripsina, chimotripsina și kalidinogenaza, are caracter antiproteazic.

Aprotinina este folosită în tratamentul unor boli ca pancreatita acută și peritonita septică, în sîngerările fibrinolitice și în unele stări de șoc (endotoxinic, hemoragic, traumatic etc.).

Tripsina cristalizată este o enzimă proteolitică care, aplicîndu-se local, lichefiază și înlătură țesutul necrozat. Soluția de tripsină se aplică sub formă de comprese sterile. Dacă *p*H-ul țesuturilor respective este sub 6, acestea sînt irigate mai întîi cu o soluție slab alcalină. Nu vor fi tratate cu soluție de tripsină cristalizată plăgile recente sau pe cale de epitelizare și nici suprafețele sîngerînde sau ulcerațiile produse de cancerul pielii.

Hialuronidaza (lauronază, tylază sau hyason) este o enzimă care catalizează liza acidului hialuronic și permeabilizează țesutul conjunctiv, determinînd resorbția edemelor și hematoamelor traumatice și postoperatorii.

Unguentul numit *lasonil* care conține 5 000 unități HDB de heparinoid „*Bayer*“ și hialuronidază 15 000 U.I. se recomandă în flebite, varice, hemoroizi, ulcere ale gambelor, hematoame și luxații. Este fabricat și la întreprinderea de antibiotice Iași în colaborare cu *Bayer* Leverkusen R.F.G.

Celulazele din diverse preparate farmaceutice (Festal etc.) reduc acțiunea iritantă a celulozei asupra mucoasei gastro-intestinale, înlătură meteorismul (distensie abdominală datorată acumulării gazelor) și ajută digestia.

Aprotinina numită și *trasylol* se prezintă sub formă de fiole a 10 ml soluție izotonă injectabilă care conține aprotinină 100 000 U.I.K. Este o polipeptidă din plămînul de bovine care, inhibînd tripsina, chimotripsina și kalidinogenaza, are caracter antiproteazic.

Aprotinina este folosită în tratamentul unor boli ca pancreatita acută și peritonita septică, în sîngerările fibrinolitice și în unele stări de șoc (endotoxinic, hemoragic, traumatic etc.).

Scanned with OKEN Scanner

4. HORMONI

Însușirea esențială a tuturor organismelor vii — de la cele monocelulare la om — este schimbul neîncetat de substanțe, energie și informații cu mediul înconjurător (v. 1.1.1.2.1 Sisteme vii).

În timp ce produsele *excretorii*, rezultate în cursul dezasimilației, sînt îndepărtate de organism, ca fiind nefolositoare și chiar dăunătoare acestuia, produsele *secretorii* sînt compuși organici bioactivi care, luînd naștere în celule specializate, *stimulează* sau *frînează* activitatea celulelor generatoare sau a celulelor vecine, rămînînd în organism.

Produsele de *excreție*, rezultate prin dezasimilație, odată ce au ajuns în mediul înconjurător, nu manifestă practic vorbind nici o acțiune asupra organismului, spre deosebire de produsele de *secreție* care se formează în cursul unor procese intracelulare de biosinteză și acționează de la distanță asupra anumitor țesuturi și organe.

Glandele *endocrine* (gr. *endon*, înăuntru + gr. *krinein*, a secreta), formate din celule specializate pentru secretarea produselor biosintetizate în afara lor, în lipsa unor canale pentru eliminarea produselor amintite, le varsă direct în sînge *(hemocrinie)* sau în limfă *(limfocrinie)*, ajungînd astfel în diferite organe și țesuturi, cărora le asigură condiții fiziologice normale de funcționare.

Există și alte căi de vehiculare ale hormonilor, ca de exemplu, *hidroencefalocrinia*, adică transportarea hormonilor retrohipofizari prin intermediul *lichidului cefalorahidian*, *neurocrinia* (deplasarea de-a lungul nervilor) și *topocrinia* (vehicularea dintr-un loc în altul foarte apropiat prin intermediul lichidului interstițial).

Scanned with OKEN Scanner

Produsele secretorii ale glandelor endocrine se numesc *hormoni* (gr. *hormào*, excit, stimulez). Termenul de hormon a fost introdus în limbajul științific de E.R. *Starling* (1866—1927). Deoarece hormonilor le revine atît rolul de a stimula, cît și acela de a frîna anumite reacții și procese din organism, sensul atribuit inițial termenului de hormon oglindește numai în parte realitatea lucrurilor. Deși numeroși endocrinologi au subliniat discordanța dintre semnificația inițială a termenului de hormon și sensul său actual, totuși termenul respectiv a rămas neschimbat.

Biosintetizarea hormonilor, numită *hormonogeneză*, are loc sub acțiunea unor enzime.

Pentru a scoate în evidență rolul esențial al enzimelor în hormonogeneză, este de ajuns, să menționăm următoarele constatări:

— activitatea hormonosecretoare scade (hipofuncție) sau crește (hiperfuncție) datorită unor defecte enzimatice de origine genetică;

— fluctuațiile în activitatea hormonosecretoare se datoresc influenței unor factori din mediul înconjurător asupra sistemelor enzimatice din celulele glandelor endocrine. Astfel, dacă unei persoane sănătoase i se administrează, de exemplu, 6—*n*—*propiltiouracil*, $C_7H_{10}ON_2S$, compus heterociclic cu doi heteroatomi de azot, numit și heterociclu pirimidinic, acesta acționează asupra sistemelor enzimatice din glanda tiroidă, blocîndu-le și micșorînd activitatea hormonilor tiroidieni.

Glandele endocrine dintr-un organism formează laolaltă *sistemul endocrin* al acestuia. Acest sistem îndeplinește un rol însemnat atît în desfășurarea asimilației și dezasimilației, în dezvoltarea normală și în diferențierea țesuturilor și a organelor cît și în *reglarea* activității întregului organism. De aceea hormonii se mai numesc *reglatori chimici* sau *mesageri chimici*.

Cele mai însemnate glande endocrine sînt: hipofiza, tiroida, paratiroidele, suprarenalele, regiunea apicală a pancreasului (insulele *Langerhans*) și gonadele (glande sexuale).

Trebuie subliniat faptul că existența organismului ca un tot unitar este datorată sistemului nervos și celui endocrin de care fiind atît de legat, se vorbește în ultima perioadă tot mai mult de sistemul *neuroendocrin*.

Atît biosinteza hormonilor cît și catabolismul lor, adică transformarea acestora în forme inactive numite *metaboliți* după ce hormonii respectivi și-au exercitat acțiunea asupra organelor-țintă, se află în permanență sub un control strict din punct de vedere umoral și nervos.

Din capul locului trebuie precizat faptul că biosinteza hormonilor în organism este un proces permanent, care are loc atît timp cît organismul trăiește. Cînd însă organismul are nevoie de un exces hormonal, glandele endocrine, prin intermediul unor receptori glandulari specializați sînt direct influențate atît pe cale nervoasă cît și umorală, pentru ca glandele respective să producă cantități de hormoni sporite sau micșorate. De exemplu, hiperglicemia (creșterea concentrației glucozei din sînge) determină o creștere corespunzătoare a insulinemiei (concentrația insulinei în sînge), în timp ce hipoglicemia (micșorarea concentrației glucozei din sînge) produce fenomenul contrar.

Glandele endocrine sînt și sub dependența unor centre din hipotalamus care reglează funcția glandelor respective. Astfel de centre sînt strîns legate de hipofiză, de sistemul nervos vegetativ și de organul, respectiv țesutul-țintă.

Hormonii hipofizotropi, numiți și *hormoni de eliberare hipotalamici* (factori de eliberare hipotalamici) stimulează sau inhibă hormonii propriu-ziși. De exemplu, THR(Thyrotropin Releasing Hormone) este un hormon hipotalamic care controlează secreția hormonului tirotrop de către adenohipofiză.

Școlile românești de endocrinologie și gerontologie au fost întemeiate de C.I. *Parhon*[1].

---

[1] *Parhon, Constantin I.* (1874—1969), endocrinolog, psihiatru și gerontolog, profesor la Universitatea din Iași și București, membru al Academiei Române și membru de onoare al Academiei de științe medicale. A scris în 1909 în colaborare cu H. *Goldstein*

4.1. HORMONI STEROIDICI

Testiculele, ovarele, *corpus luteum* (lat. corpul galben), placenta și cortexul glandelor suprarenale biosintetizează *hormonii steroidici* din colesterol și derivații acestuia.

Denumirea de steroidici, atribuită hormonilor amintiți, provine de la faptul că moleculele acestora conțin scheletul tetraciclic numit *ciclopentano—perhidro—fenantren* sau *steran*. Nucleul tetraciclic al hormonilor steroidici avînd 7 atomi de carbon asimetrici (C_5, C_8, C_9, C_{10}, C_{13}, C_{14} și C_{17}) prezintă 2^7 (= 128) stereoizomeri. Deoarece cei mai mulți steroizi naturali au un HO— în poziția 3, atomul C_3 devine și el asimetric, astfel încît numărul stereoizomerilor este 2^8 (= 256).

Dezvoltarea uriașă a chimiei steroizilor a fost posibilă datorită cercetărilor efectuate de *W i n d a u s* la Göttingen și *W i e l a n d* la Freiburg, pentru a stabili structura scheletului steranic.

Din grupul hormonilor steroidici fac parte hormonii *sexuali*, *corticosuprarenali* și *17-cetosteroizii*.

Hormonii steroidici sînt biosintetizați în gonade din colesterolul exo- și endogen, conform schemei:
$CH_3—CO\sim SCoA \rightarrow$ Colesterol $\rightarrow$ Hormoni steroidici printr-o oxidare a catenei laterale, sub influența unui sistem enzimatic, mitocondrial, adecvat.

Hormonii steroidici, imediat după deversarea lor în sînge, formează anumiți complecși cu proteinele plasmatice și sînt vehiculați prin intermediul sîngelui spre organele-țintă.

---

cel dintîi tratat de endocrinologie din lume. De-a lungul a peste 50 de ani de activitate de cercetare științifică profesorul *P a r h o n* a efectuat și inițiat lucrări științifice originale de endocrinologie, neurologie, psihiatrie, biochimie, geriatrie și embriogeneză. Astfel de cercetări au fost efectuate în clinicile conduse de profesorul *P a r h o n* și la catedra de endocrinologie a I.M.F. aflată în cadrul Institutului de endrocrinologie din București, institut înființat prin grija forurilor de partid și de stat după 23 august 1944.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.1. Hormoni sexuali

Acești hormoni se clasifică în hormoni sexuali *masculini* sau *androgeni*[1] și hormoni sexuali *feminini* (estrogeni și gestageni).

Trebuie subliniat însă faptul că în același organism — independent de sex — fiind biosintetizați deopotrivă atît hormoni androgeni cît și estrogeni, clasificarea de mai sus nu reflectă acest fapt. Pentru confirmarea acestui aspect este de ajuns să menționăm și faptul că atît hormonii androgeni cît și cei estrogeni provin din *progesteron* și derivații săi, precursorul acestuia fiind colesterolul.

4.1.1.1. Hormoni androgeni

Biosinteza acestor hormoni are loc în organismul masculilor în celulele interstițiale *von Leydig* din testicul, în organismul femelelor în ovar, precum și în cortexul glandelor suprarenale independent de sex.

Androgenii manifestă o activitate antagonistă estrogenilor și de aceea, la femele, efectul masculinizant al celor dintîi apare numai în cazuri patologice.

După cum se va sublinia mai departe, testosteronul reprezintă androgenul numărul unu, caracteristic masculilor, secretat fiind de celulele interstițiale ale testiculului. Pe lîngă testosteron există în urină metaboliți cu 19 atomi de carbon ai acestuia: *androsteron*, *trans—dehidroandrosteron*, *androstendiol* și *androstendionă*.

Biosinteza androgenilor are loc, pornindu-se de la colesterol, pe două căi paralele: o cale principală care se produce în gonade (testicul și ovar) și o cale secundară care are loc în cortextul glandelor suprarenale. În ambele situații, în urma unor reacții de oxidare și reducere, colesterolul pierzînd catena sa laterală se transformă în final în testosteron.

Androgenii se caracterizează prin acțiunea lor *antiestrogenică* și *androgen-virilizantă*.

---

[1] Androgen (gr. *anèr*, *andròs*, bărbat + *gennàn*, a naște, a produce)

Androgenii, stimulînd biosinteza proteinelor celulare la ambele sexe, se caracterizează prin rolul lor *anabolizant*, care reprezintă trăsătura lor biochimică majoră.

4.1.1.1.1. Androsteron

Androsteronul, $C_{19}H_{30}O_2$, reprezintă unul dintre hormonii androgeni izolați din urină.

Structura acestui hormon a fost descoperită de *Butenandt*[1] și confirmată de *Ruzicka*[2] prin sinteză. Formula structurală a androsteronului rezultă, dacă în pozițiile 3 și 17 ale scheletului steranic reprezentat în figura 4.1 se substituie un atom de H printr-un hidroxil și respectiv radicalul R printr-un atom de O, androsteronul fiind o *hidroxicetonă tetraciclică*. Hidroxilul de la C_3 și atomii de H de la C_5 și C_{14} au o orientare α, adică legăturile lor covalente sînt orientate dedesubtul nucleului steranic.

4.1.1.1.2. Trans-dehidroandrosteron

Trans-dehidroandrosteronul, $C_{19}H_{29}O_2$, numit și *androstenolonă*, este un hormon androgen izolat din urină de *Butenandt* în 1934. Trans-dehidroandrosteronul diferă de androsteron printr-o dublă legătură la C_5—C_6 și prin orientarea β a hidroxilului de la C_3.

---

[1] *Butenandt, Adolf Friedrich Johan* (1903—1974), biochimist german, profesor la Universitatea din Berlin, a efectuat cercetări asupra colesterolului și acidului colic, precum și asupra hormonilor sexuali. A descoperit în 1929 primul hormon estrogen în stare cristalizată numit estrona. *Butenandt* a izolat în 1934 androsteronul, dovedind structura steroidică a progesteronului. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru chimie în 1939.

[2] *Ruzicka, Leopold* (n. 1887), chimist elveţian, de origine iugoslavă, profesor la Universitatea din Zürich și Utrecht, a efectuat cercetări de bază în domeniul terpenelor, hormonilor sexuali și vitaminelor D, sintetizînd androsteronul, testosteronul și moscul. I s-a atribuit premiul *Nobel* pentru chimie în 1929.

4.1.1.1.3. Testosteron

Testosteronul, $C_{19}H_{28}O_2$, cel mai puternic hormon androgen, a fost izolat de *L a q u e u r* în 1935, care din 100 kg țesut testicular a reușit să obțină doar 10 mg hormon.

Numit și Δ_4—*androsten*—17—*hidroxi*—3—*onă*, testosteronul determină dezvoltarea și menținerea funcționalității organelor sexuale și manifestarea caracterelor secundare masculine, spermatogeneza și menținerea tonusului psihic. Acest hormon determină de asemenea intensificarea anabolismului proteinic și inhibarea secreției gonadotrofinelor biosintetizate de lobul anterior al hipofizei și a evoluției cancerului mamar. De aceea testosteronul sub formă de esteri este administrat atît în insuficiența testiculară cît și în *andropauză*[1].

Din grupul esterilor testosteronului menționăm: *acetatul de testosteron* $C_{19}H_{27}O—O—CO—CH_3$, cu acțiune lentă, *propionatul de testosteron*, $C_{19}H_{27}O—O—CO—CH_2—CH_3$, cu acțiune puternică și rapidă, precum și *acetatul* de 4—*clorotestosteron*, $C_{19}H_{27}ClO—O—CO—CH_3$ denumit de obicei *steranabol*, care intensifică numai anabolismul proteinelor.

4.1.1.2. Hormoni estrogeni

Hormonii estrogeni se numesc și hormoni C_{18}—*steroidici*, deoarece au structură steroidică sau hormoni *foliculari*, datorită faptului că sînt biosintetizați de *foliculii d e G r a a f* existenți în ovare. Acești hormoni se mai numesc și *fenolsteroizi*, datorită hidroxilului fenolic de la C_3.

Estrogenii sînt produși de gonade, eliberarea lor fiind reglată de hormonii gonadotropi: LH (hormon luteinizant), FSH (hormon foliculostimulator) și LTH (luteostimulină sau prolactină).

---

[1] Andropauza (gr. *anèr*, *andròs* + lat. pausa, pauza) reprezintă perioada de involuție a funcției testiculare caracterizată prin tulburări neurovegetative și reducerea tonusului psihic. Andropauza se mai numește *climacteriu* (gr. *klimacter*, treaptă de scară) *masculin*, spre deosebire de *menopauză* numită climacteriu feminin.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii gonadotropi, fiind *glicoproteide* identice pentr ambele sexe, stimulează activitatea gonadelor indiferent d sex și de aceea se mai numesc și *hormoni sexotropi*. Pe lîng hormonii gonadotropi se cunosc și alți hormoni numiți *placentari* sau *gonadotropine urinare* care, după eliberarea lo din *corionul placentar*, se găsesc în urina animalelor gestant și a femeilor gravide. Menționăm că asupra hormonilor gonadotropi și hormonilor placentari vom insista în cadrul descrierii grupului de hormoni cu structura peptidică și proteinică. Astfel de hormoni iau naștere de asemenea în celulele *interstițiale* ale ovarelor și testiculelor, în placentă pe tot parcursul gestației, precum și în cortexul glandelor suprarenale. Toți hormonii estrogeni posedă în moleculă un ciclu benzenic (ciclul A), un hidroxil fenolic în C_3, însă spre deosebire de scheletul steranic (v. tab. 4.1) nu au metilul angular de la C_{19}.

Hormonii estrogeni și gestageni sînt absolut necesari organismului femel pentru realizarea a ceea ce numim *ciclu* uterin complet.

Hormonii estrogeni produși de foliculul *de Graaf* în prima fază a ciclului amintit determină înmulțirea și dezvoltarea celulelor epiteliale ale uterului. În cea de-a doua fază a ciclului respectiv iau naștere hormonii gestageni care, acționînd asupra mucoasei uterine, o pregătesc în vederea *nidării* (adăpostirii) oului fecundat. Mai exact spus, în ultima fază a ciclului, foliculul *de Graaf* după ce s-a maturizat și a trimis oul spre uter, se transformă în corp galben, a cărui denumire este justificată de proporția mare de provitamine A pe care o conține.

Mucoasa uterină, continuîndu-și dezvoltarea sub influența hormonilor gestageni biosintetizați de corpul galben, devine din ce în ce mai potrivită pentru nidarea oului fecundat. După fecundarea oului corpul galben își continuă activitatea de a secreta hormoni gestageni, împiedicînd astfel o nouă ovulație. Din momentul fecundării oului hormonii gestageni creează condiții favorabile în vederea dezvoltării embrionului, putîndu-se vorbi de *perioada de gestație*.

În cazul cînd fecundarea n-a avut loc, corpul galben degenerează în cîteva zile, biosinteza hormonilor gestageni ia sfîrșit, iar mucoasa uterină dezvoltată în exces este eliminată în cadrul ciclului organismului femel, numit și estru (scurgere estrală sau period). Mucoasa uterină revenind la starea inițială, ciclul la care ne-am referit mai înainte își reîncepe activitatea.

Estrogenii naturali sînt reprezentați de: *estronă*, *estradiol*, *estriol*, *ecvilină* și *ecvilenină*.

4.1.1.2.1. Estronă

Estrona, $C_{18}H_{21}O_2$, reprezintă doar o parte a amestecului numit *foliculină*, care conține estronă, estradiol și estriol, amestec aflat mai ales în urina femeilor gravide.

4.1.1.2.2. Estradiol

Estradiolul, $C_{18}H_{24}O_2$, se află în proporția cea mai mare în ovare, iar în testicule și placentă în proporții mai mici. Biosinteza estradiolului are loc în ovar din testosteron:

$$C_{19}H_{28}O_2 \longrightarrow C_{18}H_{24}O_2$$

4.1.1.2.3. Estriol

Estriolul, $C_{18}H_{24}O_3$, este izolat din urina și placenta femeilor gravide.

4.1.1.2.4. Ecvilină și ecvilenină

Ecvilina, $C_{18}H_{19}O_2$, și ecvilenina, $C_{18}H_{18}O_2$, izolate ca și estrona din urina de iapă gravidă cu ajutorul reactivului *Girard-Săndulescu* T.[1], conțin în nucleul tetraciclic un ciclu dihidronaftalinic și respectiv naftalinic, fiind mai puțin active decît estrona, deoarece sînt mai sărace în atomi de H.

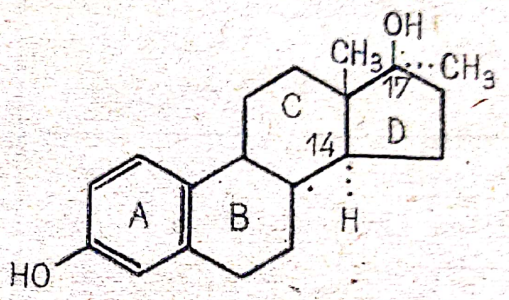
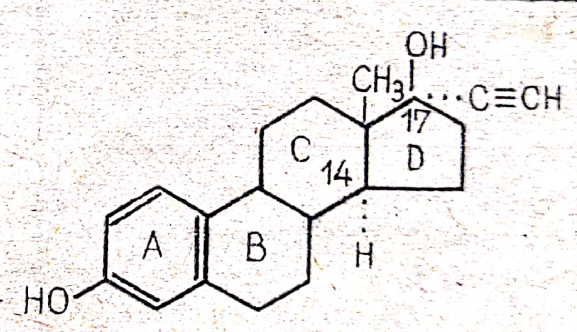
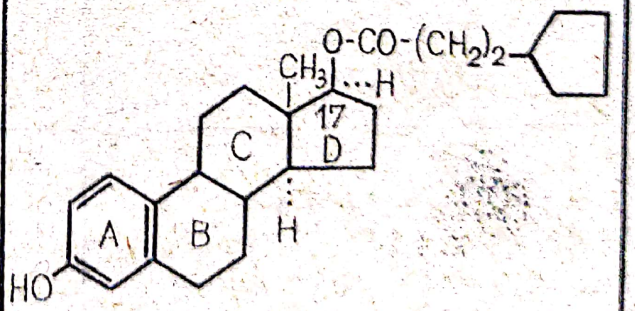
Tratamentul de substituție a lipsei de estrogeni, tratamentul altor disfuncții (tulburări climacterice, metroragii, amenoree, dismenoree, osteoporoză climacterică etc.), pre-

[1] Prin reactiv *Girard-Săndulescu T.* se înțelege *clorura de trimetilamino-acetohidrazidă*, $[(CH_3)_3\ N\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}NH_2]^+Cl^-$.

cum și al neoplasmului prostatic se face cu estrogeni steroidici sintetici (tab. 4.1.).

Tabelul 4.1

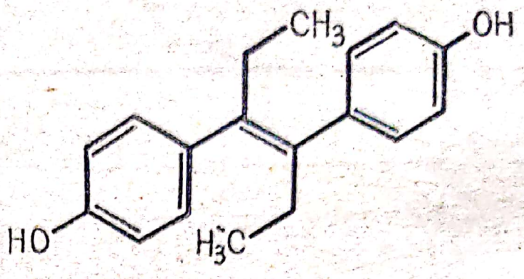
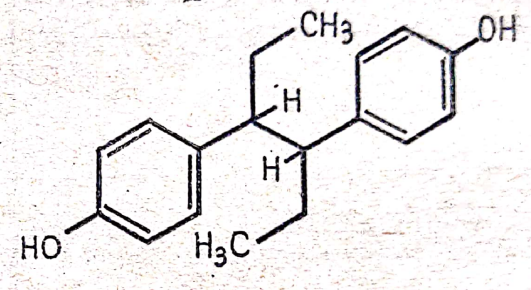
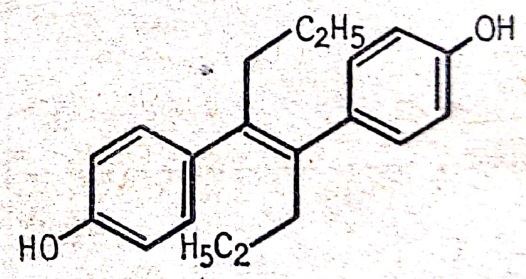
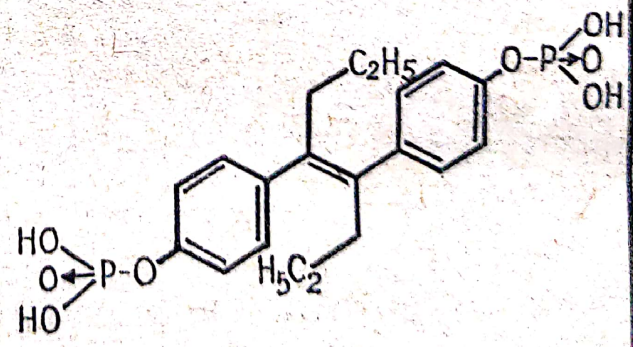
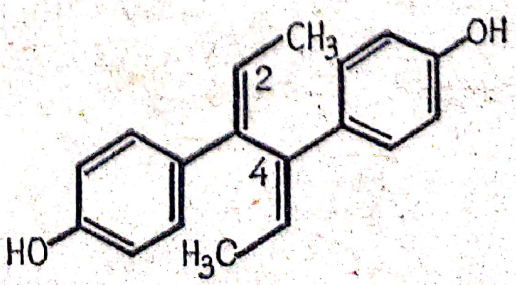
Estrogeni steroidici sintetici

Denumire	Structură
17 α-Metilestradiol	
17 α-Etinilestradiol (Eticiclin sau Estinil)	
17 β-ciclopentilpropionatestradiol (Estradiol-retard sau depozit)	

În tratamentul hormonal este preferabilă înlocuirea estrogenilor steroidici cu estrogeni nesteroidici sintetici (tab. 4.2.), deoarece au contraindicații mai puține și pot fi administrați pe cale orală. Estrogenii nesteroidici sînt utilii

Tabelul 4.2

Estrogeni nesteroidici sintetici

Denumire	Structură
Stilbestrol, [3,4-bis-(p-hidroxifenil)-3-hexenă]	
Hexestrol, [3,4-bis-(p-hidroxifenil)-hexan]	
Dietilstilbestrol, [4,5-bis-(p-hidroxifenil)-4-octen]	
Difosfat de dietilstilbestrol	
Dienestrol, [3,4-bis-(p-hidroxifenil)-2,4-hexadienă]	

zați și în zootehnie la „castrarea chimică" a păsărilor și îngrășarea vitelor.

Din grupul estrogenilor steroidici sintetici 17 *α—etinil—estradiolul* este folosit ca reglator al lactației, iar 17β — *ciclopentilpropionatestradiolul* se caracterizează prin acțiunea sa de lungă durată.

Din grupul estrogenilor nesteroidici sintetici *difosfatul de stilbestrol* este utilizat în tratamentul neoplasmului prostatic, deoarece poate bloca în celulele canceroase prostatice sinteza enzimatică a acidului ribonucleic, astfel încît biosinteza *de novo* a proteinelor nu mai poate avea loc.

Difosfatul de stilbestrol își exercită acțiunea sa citostatică asupra celulelor canceroase prostatice numai după transformarea sa în stilbestrol sub acțiunea fosfatazei acide.

Pentru determinarea acțiunii exercitate de estrogeni se folosește testul *Allen* și *Doisy:* prin injectarea unui estrogen natural sau a unuia nesteroid sintetic unei șoricioaice infantile căreia i-au fost extirpate ovarele se constată manifestarea estrului.

4.1.1.3. Hormoni gestageni

4.1.1.3.1. Progesteron

Progesteronul, Δ_4*—androsten—*3,20*—dionă*, $C_{21}H_{30}O_2$, este cel mai însemnat dintre hormonii gestageni. Este numit și *hormon luteal*, deoarece a fost izolat din corpul galben format în ovar. Progesteronul se mai numește și *hormon al maternității*, dat fiind faptul că susține sarcina și asigură evoluția sa firească, reducînd acțiunea hormonului hipotalamic numit *ocitocină*[1]. Atît placenta în cursul gestației cît și cortexul glandelor suprarenale biosintetizează și progesteron.

---

[1] Ocitocina (gr. *okis*, repede + gr. *tokos*), hormon polipeptidic, produs de centrul paraventricular din hipotalamus și depozitat în lobul posterior al hipofizei, acționează asupra musculaturii netede a uterului, pe care o contractă intens, contribuind astfel la oprirea hemoragiilor uterine (menoragii și metroragii) cît și la declanșarea travaliului uterin în timpul nașterii.

Uterul, numit și endometru, poate nida și alimenta ovulul datorită formării progesteronului după ovulație. Odată cu încetarea estrului, ovulația și secreția hormonului luteinizant LH de către adenohipofiză se opresc, iar hormonul lactotrop (mamotrop) începe stimularea glandelor mamare.

Progesteronul derivă de la hidrocarbura tetraciclică saturată numită *pregnan*, $C_{21}H_{36}$, biosinteza progesteronului realizîndu-se în organism, pornindu-se de la colesterol.

4.1.2. Hormoni corticosuprarenali

Hormonii corticosuprarenali (corticosteroizi) derivă de la Δ_4—*pregnen* —21—*hidroxi*—3,20—*dionă*, $C_{21}H_{30}O_3$, clasificîndu-se, în funcție de metabolismul asupra căruia își exercită acțiunea, în grupurile următoare: hormoni *glucocorticosteroizi*, *mineralocorticosteroizi* și corticosteroizi cu implicații asupra metabolismului glucidic, celui hidromineral și respectiv asupra fenomenelor sexuale.

4.1.2.1. Hormoni glucocorticosteroizi

Din acest subgrup fac parte: *cortizolul*, *cortizonul*, *corticosteronul* și 11—*dehidrocorticosteronul*.

Hormonii glucocorticosteroizi, intensificînd metabolismul glucidic, determină creșterea glicemiei și reduc *lipogeneza hepatică*.

4.1.2.1.1. Cortizol

Cortizolul, $C_{21}H_{30}O_5$, se numește și Δ_4—*pregnen*—17,11, 21—*triol*—3, 20—*dionă*. Fiind antagonist al calciferolilor, cortizolul inhibă absorbția intestinală a ionilor Ca^{2+} din alimentație și astfel se produce un început de osteoporoză.

4.1.2.1.2. Cortizon

Cortizonul, $C_{21}H_{28}O_5$, poartă numele de Δ_4—*pregnen*—17, 21—*diol*, 3, 20—*dionă*.

4.1.2.1.3. Corticosteron

Corticosteronul, $C_{21}H_{28}O_4$, este denumit de chimiști Δ_4—*pregnen*—11, 21—*diol*—3, 20—*dionă*, se află în sînge,

Scanned with OKEN Scanner

fiind legat în cea mai mare parte de o α— globulină cunoscută sub numele de *transcortină*.

4.1.2.1.4. 11—Dehidrocorticosteron

11—Dehidrocorticosteronul, $C_{21}H_{28}O_4$, se numește în mod științific Δ_4—*pregnen*—21—*hidroxi*—3, 11, 20—*trionă*.

Hormonii glucocorticosteroizi, în general, caracterizîndu-se prin prezența unui carbonil, respectiv hidroxil, la C_{11} din ciclul C, se mai numesc și 11—*oxicorticosteroizi*. Prin hidrogenarea carbonilului de la C_3 sau a dublei legături de la C_4—C_5 hormonii corticosuprarenali sînt inactivați prin transformarea lor în tetrahidrocortizol sau urocortizol, tetrahidrocortizon sau urocortizon. Urocorticosteroizii formați astfel, cuplîndu-se cu acidul glucuronic, sînt eliminați pe cale renală prin intermediul urinii.

Hormonii glucocorticosteroizi îndeplinesc un rol important în metabolismul glucidic, lipidic și protidic. Astfel, hormonii amintiți micșorează pe de o parte viteza de oxidare a glucozei și pe de altă parte intensifică gluconeogeneza; favorizează biosinteza acizilor grași, declanșînd hiperglicemie și hipercolesterolemie și respectiv intensifică catabolismul protidic. Este demnă de subliniat utilizarea în medicină a unora dintre hormonii glucocorticosteroizi în frunte cu cortizolul pentru însușirile lor antiinflamatorii.

4.1.2.2. Hormoni mineralocorticosteroizi

Hormonii mineralocorticosteroizi, numiți și hormoni *mineralotropi*, se aseamănă cu hormonii glucocorticosteroizi, avînd același schelet alcătuit din 21 atomi de C, un carbonil la C_3 și o dublă legătură la C_4—C_5.

Din grupul hormonilor mineralocorticosteroizi fac parte 11—*Deoxicortizolul* și 11—*Deoxicorticosteronul* care, spre deosebire de hormonii glucorticosteroizi, nu au oxigen la C_{11}, precum și aldosteronul care are un hidroxil la acest atom de C, asemănîndu-se din punct de vedere structural cu cortizolul și corticosteronul.

fiind legat în cea mai mare parte de o α— globulină cunoscută sub numele de *transcortină*.

4.1.2.1.4. 11—Dehidrocorticosteron

11—Dehidrocorticosteronul, $C_{21}H_{28}O_4$, se numește în mod științific Δ_4—*pregnen*—21—*hidroxi*—3, 11, 20—*trionă*.

Hormonii glucocorticosteroizi, în general, caracterizîndu-se prin prezența unui carbonil, respectiv hidroxil, la C_{11} din ciclul C, se mai numesc și 11—*oxicorticosteroizi*. Prin hidrogenarea carbonilului de la C_3 sau a dublei legături de la C_4—C_5 hormonii corticosuprarenali sînt inactivați prin transformarea lor în tetrahidrocortizol sau urocortizol, tetrahidrocortizon sau urocortizon. Urocorticosteroizii formați astfel, cuplîndu-se cu acidul glucuronic, sînt eliminați pe cale renală prin intermediul urinii.

Hormonii glucocorticosteroizi îndeplinesc un rol important în metabolismul glucidic, lipidic și protidic. Astfel, hormonii amintiți micșorează pe de o parte viteza de oxidare a glucozei și pe de altă parte intensifică gluconeogeneza; favorizează biosinteza acizilor grași, declanșînd hiperglicemie și hipercolesterolemie și respectiv intensifică catabolismul protidic. Este demnă de subliniat utilizarea în medicină a unora dintre hormonii glucocorticosteroizi în frunte cu cortizolul pentru însușirile lor antiinflamatorii.

4.1.2.2. Hormoni mineralocorticosteroizi

Hormonii mineralocorticosteroizi, numiți și hormoni *mineralotropi*, se aseamănă cu hormonii glucocorticosteroizi, avînd același schelet alcătuit din 21 atomi de C, un carbonil la C_3 și o dublă legătură la C_4—C_5.

Din grupul hormonilor mineralocorticosteroizi fac parte 11—*Deoxicortizolul* și 11—*Deoxicorticosteronul* care, spre deosebire de hormonii glucorticosteroizi, nu au oxigen la C_{11}, precum și aldosteronul care are un hidroxil la acest atom de C, asemănîndu-se din punct de vedere structural cu cortizolul și corticosteronul.

4.1.2.2.1. 11—Deoxicortizol

11—Deoxicortizolul, denumit și Δ_4—*pregnen*—17, 21—*diol*—3, 20—*dionă*, are formula moleculară $C_{21}H_{30}O_4$.

4.1.2.2.2. 11—Deoxicorticosteron

11—Deoxicorticosteronul, $C_{21}H_{30}O_3$, se mai numește Δ_4—*pregnen*—21 *hidroxi*—3,20—*dionă*.

4.1.2.2.3. Aldosteron

Aldosteronul, $C_{21}H_{28}O_5$, cunoscut și sub numele de Δ_4—*pregnen*—11, 21—*diol*—18—*al*—3, 20—*dionă*, este un hormon mineralocorcosteroid secretat de zona medulară a glandei corticosuprarenale. Fiind de aproape 25 de ori mai activ decît ceilalți hormoni mineralocorticocosteroizi, aldosteronul îndeplinește rolul cel mai important în menținerea echilibrului electroliților, determinînd reținerea apei în țesuturi sub formă de edeme și a ionilor $Na^+ \cdot 8\ H_2O$ (hipernatriemie), precum și *depleția* (lat. *deplèo-ère*, a epuiza), adică eliminarea masivă a ionilor $K^+ \cdot 4\ H_2O$ (hipokaliemie).

Aldosteronul determină la animalele tratate cu acest hormon mineralocorticosteroid o creștere a afinității hemoglobinei pentru oxigen, independent de concentrația ionilor $Na^+ \cdot 8\ H_2O$ și $K^+ \cdot 4\ H_2O$ din hematii, cu toate că în unele boli (insuficiență cardiacă, cardiopatii cianogene, ciroză hepatică), însoțite de *hiperaldosteronism secundar* afinitatea sîngelui pentru oxigen scade[1].

În stări edematoase, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, hipertensiune arterială cu *hiperaldosteronism* se administrează diureticul antialdosteronic, numit *aldactonă* (spirolactonă), $C_{24}H_{32}O_4S$ care îndeplinește rolul de inhibitor competitiv al aldosteronului.

Triamterena, 2, 4, 7—*triamino*—6—*fenilpteridină*, $C_{12}H_{11}N_7$ este un diuretic antialdosteronic mai activ decît aldactona.

Sindromul numit *hiperaldosteronism primar* sau *sindrom Conn*, determinat de o tumoare suprarenală denumită

---

[1] *Racoveanu, Carmen, Nicolaescu V.V., Manicatide, M.A., Respirația, Patologie biochimică*, Editura medicală, București, 1974, p. 965.

aldosteronom care secretă în exces hormonul amintit mai înainte, se caracterizează prin *hipocloremie*, *alcaloză*, *hipernatriemie*, *hipokaliemie*[1] și hipertensiune arterială.

În *aldosteronopenie* (sindrom de insuficiență suprarenală determinat de lipsa aldosteronului ca la *addisonieni*[2], reabsorbția ionilor $Na^+ \cdot 8\ H_2O$ nemaiavînd loc la nivelul tubilor renali, se produce pe de o parte *natriurie* (eliminarea ionilor $Na^+ 8\ H_2O$ pe cale renală) excesivă, micșorarea concentrației ionilor $Na^+ \cdot 8\ H_2O$ în lichidul extracelular și pe de altă parte *hiperkaliemie*[3].

4.1.2.3. Hormoni corticosteroizi cu implicații sexuale

Glandele corticosuprarenale biosintetizează pe lîngă hormonii lor caracteristici și hormoni corticosteroizi cu acțiune androgenă, estrogenă și gestagenă. Deoarece efectul androgen este cel mai puternic dintre efectele hormonilor corticosteroizi la care ne-am referit mai înainte, hipersecreția lor amplificînd cu precădere caracterele sexuale secundare masculine. Din acest subgrup fac parte: *adrenosteronul* și *11—hidroxiandrosteronul.*

4.1.2.3.1. Adrenosteron

Adrenosteronul, $C_{19}H_{24}O_3$, se mai numește Δ_4—*pregnen*—3, 11, 17—*trionă.*

---

[1] Hipokaliemia reprezintă scăderea concentrației ionilor K^+ din serul sanguin sub limita normală ($[K^+] < 5$ mEq/l).

[2] Addisonieni se numesc cei suferinzi de boala *A d d i s o n* denumită astfel după numele lui *A d d i s o n T h o m a s* (1793—1860), caracterizată prin *hiperpigmentarea* (bronzarea) pielii, *astenie*, *hipotensiune arterială*, *diaree* și tulburări ale echilibrului electroliților. Boala *A d d i s o n* este datorată insuficienței cortexului glandelor suprarenale produse de unele leziuni locale. Există și o varietate „albă" a bolii *A d d i s o n* din cauza unor leziuni hipofizare cu insuficiență corticosuprarenală secundară.

[3] Hiperkaliemia se referă la creșterea concentrației ionilor $K^+ \cdot 4H_2O$ din serul sanguin peste limita normală ($[K^+] > 5$ mEq/l).

Scanned with OKEN Scanner

4.1.2.3.2. 11—Hidroxiandrosteron

11—Hidroxiandrosteronul, $C_{19}H_{28}O_3$, este cunoscut de chimiști mai ales sub numele de Δ_4—*pregnen*—3, 11—*diol*—17—*onă*.

Hormonii corticosteroizi cu implicații sexuale au efect anabolizant pentru proteine și reține în organism ionii $Na^+ \cdot 8\ H_2O$, $K^+ \cdot 4\ H_2O$, $Cl^- \cdot 4\ H_2O$ și PO_4^{3-}.

4.1.2.4. Hormoni corticosteroizi de sinteză

În acest subgrup intră: *prednisonul*, *prednisolul*, 9 α — *fluorocortizonul* și 9 α —*fluoro* — 16 α *metilprednisolonul*.

4.1.2.4.1. Prednison

Prednisonul, $C_{21}H_{26}O_5$, este folosit în medicină ca antiinflamator, antireumatic, antialergic și antitoxic.

4.1.2.4.2. Prednisol

Prednisolul, $C_{21}H_{25}O_5$, este alcoolul prednisonului. Se mai numește *prednisolon* sau *supercortizol* și are aceleași efecte ca prednisonul.

4.1.2.4.3. 9 α — Fluorocortizon

9 α—Fluorocortizonul, $C_{20}H_{22}O_4F$, este, datorită fluorului de la C_9 din ciclul C, mai activ decît cortizonul natural (v. 4.1.2.1.2).

4.1.2.4.4. 9 α—Fluoro —16α — metilprednisolon

9α—Fluoro—16 α — metilprednisolonul are formula moleculară $C_{22}H_{28}O_4F$.

În subgrupul amintit al corticosteroizilor de sinteză trebuie incluși și gestagenii sintetici: 11—*dehidroprogesteronul*, $C_{21}H_{28}O_2$, 17 α — *metilprogesteronul*, $C_{22}H_{30}O_2$, și 11—*dehidro*—17α — *metilprogesteronul*, $C_{22}H_{32}O_2$.

4.1.3. 17—Cetosteroizi

17—Cetosteroizii, reprezentînd metaboliții finali ai hormonilor sexuali androgeni și corticosuprarenali, au o structură analoagă. Principalii 17—cetosteroizi sînt: α—*Androsteronul*, β—*Izoandrosteronul* și β—*Dehidroandrosteronul*.

4.1.3.1. α—Androsteron

α—Androsteronul, $C_{19}H_{29}O_2$, este numit de chimiști Δ_4 — *androstan* 3 α — *hidroxi* —17—*onă*.

4.1.3.2. β—Izoandrosteron

β—Izoandrosteronul, $C_{19}H_{29}O_2$, se deosebește de α—androsteron numai prin orientarea β a hidroxilului de la C_3, numindu-sè de aceea Δ_4 —*androstan*— 3 β—*hidroxi*—17—*onă*.

4.1.3.3. β—Dehidroandrosteron

β—Dehidroandrosteronul, $C_{18}H_{26}O_2$, se mai numește în chimie Δ_4—*androsten* 3 β — *hidroxi*—17—*onă*.

17—Cetosteroizii cu hidroxilul de la C_3 orientat în α formează esteri cu acidul sulfuric, spre deosebire de 17—cetosteroizii cu hidroxilul orientat în β care dau esteri cu acidul glucuronic. Întrucît esterii respectivi sînt solubili în apă, 17—cetosteroizii sînt eliminați din organism pe cale renală. Din cantitatea totală de 17—cetosteroizi din organismul unui om sănătos 85—95% se elimină sub formă de esteri ai acidului sulfuric și restul (15—5%) ca esteri ai acidului glucuronic.

17—Cetosteroizii din organismul femelelor derivă numai din hormonii androgeni corticosuprarenali, iar 17—cetosteroizii din organismul masculilor au origine dublă, provenind atît din androgenii testiculari cît și din cei corticosuprarenali.

Pentru izolarea 17—cetosteroizilor din urină se folosește metoda cromatografică (cromatografie pe coloană, pe hîrtie etc.).

4.1.4. Alți hormoni steroidici

Din grupul hormonilor steroidici ai insectelor, crustaceilor și ai unor plante vom menționa numai α — *ecdizona*, $C_{27}H_{41}O_6$, secretată de glanda protoracică a insectelor și izolată în stare cristalină de *Butenandt* și colaboratorii în 1954. Acest hormon acționează asupra unor procese fiziologice caracteristice insectelor (năpîrlirea larvelor și împuparea).

4.2. HORMONI POLIPEPTIDICI

Principalii hormoni polipepdici sînt: ocitocina, vasopresina, ACTH, α_2—CRF, α—MSH, β—MSH, STH, LH, LHRF, LTH, FSH, SFHRF, *parathormonul*, *glucagonul*, *insulina*, *angiotensinele* I și II *secretina*.

4.2.1. Hormoni neurohipofizari

4.2.1.1. Ocitocina

Ocitocina (v. 4.1.1.3.1. Progesteron), hormon polipeptidic, hipotalamic, depozitat în lobul posterior al hipofizei (retrohipofiză sau neurohipofiză), este o *octapeptidă*, formată din 5 resturi de α—aminoacizi diferiți, un rest de glutamină, unul de asparagină și unul de glicilamidă.

Ocitocina, avînd masa moleculară relativă egală cu 1 007 uam, a fost obținută pe cale sintetică de către *Du Vigneaud* în 1954, reprezentînd prima sinteză *in vitro* a unui hormon polipeptidic. Hormonul amintit stimulează — după cum s-a mai amintit — contracția musculaturii netede a uterului, determinînd oprirea hemoragiilor uterine și declanșînd travaliul organului respectiv în timpul nașterii.

4.2.1.2. Vasopresină

Vasopresina, numită și *pitresină*, *hormon antidiuretic*, ADH, este o octapeptidă ciclică analoagă ocitocinei, biosintetizată, ca și aceasta din urmă de *centrul supraoptic* (CSO) și *centrul paraventicular* (CPV) din hipotalamus, ambii hormoni fiind depozitați apoi în retrohipofiză.

Se cunosc două feluri de vasopresină: *arginin-vasopresină*, Arg-vasopresină, și *lizin-vasopresină*, Lys-vasopresină.

Arginin-vasopresina se află la om, cal, bou, cămilă, cîine, maimuță și oaie, iar lizin-vasopresina la suine. Deosebirea dintre ele constă în faptul că în timp ce arginin-vasopresina are în poziția 3 un rest de izoleucină și în poziția 7 un rest

de arginină, lizin-vasopresina are în poziţiile amintite un rest de fenilalanină şi respectiv un rest de lizină.

Cînd arginin-vasopresina din organismul omului lipseşte, acesta se îmbolnăveşte de *diabet insipid*, caracterizat în principal prin *polidipsie* şi *poliurie*. *Diureza* unui suferind adult de diabet insipid este de 7—11 l în 24 ore, crescînd însă în cazurile mai grave pînă la 40 l în acelaşi interval de timp. Dacă ingestia de apă este întreruptă 10—12 ore, organismul celui bolnav de diabet inspid scade în greutate, manifestînd polidipsie, delir, *colaps ortostatic* (prăbuşirea tensiunii arteriale în poziţia verticală a corpului) şi uneori febră.

Se cunoaşte şi un *diabet insipid renal*, adică forma *nefrogenă* a diabetului insipid, care se datoreşte lipsei de răspuns a segmentului distal al nefronului la ADH.

Diabetul insipid propriu-zis şi forma sa nefrogenă, amintită mai sus, pot fi atît congenitale cît şi dobîndite. Diabetul insipid dobîndit apare ca urmare firească a unor boli, ca de exemplu, *encefalita*, *neoplasmul hipotalamoretrohipofizar*, *fracturile endobazei craniene* şi *sarcoidoza* (sindromul *Besnier-Boeck-Schaumann*).

Polidipsia şi poliuria se manifestă constant şi în alte boli, ca de exemplu: *diabetul zaharat*, *hipertiroidismul primar*, *intoxicaţia cu beriliu* şi *procesele osteolitice*, caracterizate în principal prin hipercalcemie.

Forma cea mai întîlnită de sete patologică este *polidipsia primară* (setea este primordială şi poliuria secundară). De cele mai multe ori există însă doar anumite tulburări *psihogene* (dipsomanie sau potomanie, adică mania de a bea), manifestate de regulă pe fond nervos, spre deosebire de cazurile în care polidipsia este datorată unor dereglări hipotalamice de natură funcţională sau organică. Setea reprezintă un simptom caracteristic şi al alcoolicilor inveteraţi, deoarece acţiunea hormonului antidiuretic este inhibată de etanol, senzaţia de sete manifestîndu-se cu atît mai intens, cu cît bolnavii respectivi beau cantităţi mai mari de alcool. Acelaşi simptom se manifestă şi în *hidrargirism* (intoxicaţie cu mercur).

Scanned with OKEN Scanner

Singurul tratament medical al diabetului insipid este cel hormonal[1].

Se cunoaște și un *antidiabet insipid* (oligurie primară), care este forma antagonică a diabetului insipid și se datorește faptului că funcțiile diuretice ale adenohipofiziei sînt anihilate de anumite tumori ale lobului anterior al hipofizei, de lues, tuberculoză, traumatism etc. Simptomul cel mai caracteristic al bolii este *oligodipsia*, în care cantitatea de apă ingerată zilnic este foarte mică, iar densitatea urinii bolnavului este foarte crescută (1 025—1 030).

4.2.2. Hormoni ai hipofizei intermediare

4.2.2.1 α-MSH

α-MSH (hormonul α-Melanocit-stimulator) este o oligopeptidă cu 13 resturi de aminoacizi.

α-MSH se mai numește *intermedină*, *hormon melanofor* sau *hormon melanotrop* și este identic la toate speciile animale.

---

[1] Diabetul inspid se trata în trecut pe cale *opoterapică* (gr. *òpos*, suc + gr. *therapèia*, tratament), adică prin intermediul unui extract de retrohipofiză care era de regulă prizat (tratament de substituție), boala respectivă fiind însă nevindecabilă. După utilizarea îndelungată a pulberii de retrohipofiză, extrem de iritantă atît pentru mucoasa nazală care face o puternică *alergie*, cît și pentru căile respiratorii și plămîni, organismul se îmbolnăvește de astm bronșic, alveolită, emfizem pulmonar etc. De aceea, în prezent, se folosește în același scop vasopresină sintetică, fără însă ca aceasta să inducă apariția alergiilor respiratorii, fibrozelor pulmonare etc. Cu bune rezultate este utilizat și diureticul numit *moduretic* (kaluril), care este un amestec de 5 mg *clorhidrat de amiloridă* și 50 mg *hidroclorotiazidă* (nefrix), produs *Merck Sharp Dohme* (S.U.A), primul compus limitînd sărăcirea organismului în ioni $K^+ \cdot 4\ H_2O$ și ultimul contribuind la eliminarea din organism a ionilor $Na^+ \cdot 8\ H_2O$.

4.2.2.2. β-MSH

Există mai multe feluri de β-MSH, avînd 18 resturi de aminoacizi la bovine, cabaline și suine, iar la om 22 resturi de aminoacizi.

Atît secreția cît și inhibarea părții intermediare a hipofizei sînt sub controlul MSHRF (Melanocyte-Stimulating Hormone Regulatory Factor) și MSHIF (Melanocyte-Stimulating Hormone Inhibiting Factor).

MSH acționează asupra repartizării granulelor de pigmentare ale pielii cu precădere la pești, amfibii și reptile.

MSH activează tirozinaza care, la rîndul său, determină transformarea tirozinei în pigmenți melaninici. Cînd MSH lipsește apare ceea ce numim *albinism*[1].

4.2.3. **Hormoni adenohipofizari**

Se cunosc 7 hormoni polipeptidici și proteinici.

4.2.3.1. Hormon de creștere

Hormonul de creștere (engl. Growth Hormone), GH, sau hormon somatotrop, STH, ia naștere în celulele eosinofile ale lobului anterior al hipofizei.

GH este o proteină alcătuită din 200—400 resturi de aminoacizi repartizați în două catene polipeptidice. În funcție de masa moleculară relativă și de specia animală se cunosc în principal trei feluri de GH: GH uman, alcătuit din 245 resturi de aminoacizi și avînd o masă moleculară relativă egală cu 27 000 uam; GH la maimuțe, format din 241 resturi de aminoacizi și avînd masa moleculară relativă egală cu 25 000 uam, precum și GH bovin, alcătuit din 396 resturi de aminoacizi și avînd o masă moleculară relativă egală cu 46 000 uam.

---

[1] Albinismul (lat. *albus*, alb) reprezintă o formă de acromie congenitală, care constă în decolorarea tegumentului, părului și ochilor din cauza lipsei pigmentului melaninic. Există și un *albinism parțial*, formă localizată de albinism, precum și *albinoidism*, adică un albinism *incomplet*.

Secreția GH este stimulată de GHRF (Growth Hormone Releasing Factor), hormon *hipofizotropic*, polipeptidic, a cărui existență a fost dovedită experimental și clinic.

Eliberarea GH este inhibată de alt hormon hipotalamic numit *somatostatină*.

GH stimulează și reglează creșterea postnatală a tuturor țesuturilor vertebratelor. Ca dovadă, ablația (îndepărtarea) hipofizei vertebratelor tinere determină stagnarea și apoi oprirea definitivă a creșterii acestora, carența GH producînd apariția *nanismului* (lat. *nanus*, pitic).

GH stimulează:
— biosinteza proteinelor;
— metabolismul glucidic și lipidic;
— creșterea oaselor.

Hipersecreția GH determină apariția *gigantismului* caracterizat prin dezvoltarea exagerată a coloanei vertebrale și a oaselor lungi (femur, tibie, peroneu, humerus, radius și cubitus).

Datorită supraproducției de GH și după terminarea creșterii, apare *acromegalia*, caracterizată prin dezvoltarea extremităților corpului (mărirea pavilioanelor urechilor, a nasului, a limbii, a bărbiei) urmată de *splanhnomegalie*, adică de mărirea volumului unor organe interne (plămîn, ficat, splină etc.).

Hormonii tiroidieni iodurați și insulina au un rol activator, contribuind la creșterea efectului stimulat al GH, spre deosebire de ACTH care deși este inhibitor din acest punct de vedere, totuși este hiperglicemiant, stimulînd gluconeogeneza. De aceea GH și ACTH se mai numesc *factori diabetogeni*.

4.2.4. Hormoni endocrinotropi (glandotropi)

Hormonii glandotropi sînt secretați de celulele acidofile, exceptînd hormonul luteotrop (LH) secretat de celulele eozinofile. Hormonii glandotropi, acționînd selectiv asupra tuturor glandelor endocrine, asigurîndu-le dezvoltarea și

Scanned with OKEN Scanner

funcționalitatea, poartă și numele de *tropine* și respectiv *stimuline*.

Se cunosc în principal doi hormoni glandotropi: ACTH și TSH.

4.2.4.1. Hormon adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop sau corticotrop, ACTH, a fost izolat din lobul anterior al hipofizei diverselor vertebrate și a fost preparat și pe cale sintetică în 1963 sub numele de *cortrosyn* sau *tetracosactid*.

În funcție de specia vertebratelor se cunosc mai multe feluri de ACTH, conținînd 39 resturi de aminoacizi și avînd mase moleculare relative cuprinse între 45 000 și 46 000 uam. Astfel, ACTH uman este alcătuit dintr-un lanț polipeptidic de 39 resturi de aminoacizi, avînd masa moleculară relativă egală cu 45 000 uam.

Hormonul adrenocorticotrop acționează numai în prezența ionilor Ca^{2+} asupra glandelor suprarenale și țesutului adipos, efectul lipolitic descrescînd pînă la dispariția sa totală în prezența glucozei.

ACTH este implicat în menținerea homeostaziei, avînd un rol esențial în adaptarea organismului la traumatisme, stress, foame, intoxicații, variații termice etc.

ACTH stimulează secreția corticosuprarenalei, mărește concentrația intracelulară a cAMP care, la rîndul său, stimulează activitatea fosforilazelor. ACTH stimulează de asemenea transportul glucidic prin creșterea glicogenului hepatic, determinînd creșterea glicemiei și a glicozuriei. ACTH determină și creșterea tensiunii arteriale, a insulinemiei, reținerea tisulară a apei, creșterea natriemiei și a natriuriei, precum și scăderea kaliemiei.

ACTH este folosit la determinarea capacității funcționale a corticosuprarenalei la cei suspecți de boala *Addison*, sindrom *Cushing* și sindrom adrenogenital, hipopituitarism, precum și ca mijloc terapeutic în sindromul nefrotic, astmul bronșic, colagenoze, scleroză în plăci, polinevrită, pareze faciale etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cortrosynul dépôt, numit și *tetracosactidum prolongatum*, este sintetic și se prezintă în fiole a 2 ml suspensie injectabilă, conținînd 2 mg tetracosactid în formă retard. Stimulează secreția corticosuprarenală de hidrocortizon (cortizol). Cortrosynul este utilizat în aceleași boli și sindroame ca și ACTH-ul.

În grupul cauzelor principale care generează hipokaliemia (scăderea cantității potasiului exogen, anorexia nervoasă, inanița și vărsăturile prelungite) intră și sindromul *Cushing*, denumit și sindrom *suprarenometabolic*, deoarece la baza acestuia se află intensificarea activității cortexului glandelor suprarenale.

Deși sindromul *Cushing* este o boală endocrină unitară, totuși hiperfuncția corticosuprarenală (hipercorticism) se manifestă în formele următoare:

— *Cushing primitiv adrenocortical*, datorat secreției excesive a cortizolului de către unele tumori corticosuprarenale, mecanismul de feedback suprarenale-hipofiză rămînînd neschimbat (*Cushing* hipoadrenocorticotrop);

— *Cushing hiperadrenocorticotrop*, determinat de intensificarea cronică a secreției de ACTH din cauza *hiperplaziei corticosuprarenale bilaterale*. În acest caz creșterea concentrației hormonului adrenocorticotrop în sînge este urmarea normală a unei disfuncții a *centrilor hipotalamici* cu secreție majorată a ceea ce hormonologii denumesc CRF. În această formă de *Cushing* mecanismul de feedback amintit mai sus este inexistent, hipotalamusul și tumorile generatoare de ACTH nefiind influențate de cortizolul aflat în sînge în concentrații excesiv de mari;

— *Cushing* datorat unei tumori adenohipofizare care biosintetizează ACTH;

— *Cushing* determinat de tumori maligne care biosintetizează o polipeptidă analoagă hormonului adrenocorticotrop.

ACTH este secretat de celulele acidofile ale adenohipofizei, dar secreția acestuia depinde atît de concentrația hormonilor corticosuprarenali din sînge cît și de anumiți factori (infecții, răniri, excitații psihice, termice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Secreția caracteristică ACTH este asigurată și reglată de hormonul hipofizotrop numit (Corticotropin Releasing Factor, CRF, o octapeptidă, ca arginin-vasopresina și lizin-vasopresina.

4.2.4.2. Hormon tirotrop

Hormonul tirotrop, TSH, stimulează glanda tiroidă, numindu-se de aceea și *tirotropină* (tirostimulină).

Tirotropina este din punct de vedere structural o glicoproteidă cu mase moleculare de 10 000, 30 000 și chiar 40 000 uam în conformitate cu variațiile sale de compoziție chimică.

Secreția TSH este asigurată și reglată de TRF (Tyreotrop Releasing Factor).

Există mai multe tipuri de hormoni tirotropi: TSHg (g de la engl. *growth*, creștere), TSHm (m de la engl. metabolic) etc.

TSH acționează asupra glandei tiroide, favorizînd biosinteza hormonilor tiroidieni iodurați, mărește metabolismul bazal și scade concentrația glicogenului hepatic. Concentrația crescută a hormonilor tiroidieni iodurați din sînge determină prin feedback negativ limitarea eliberării TSH, în timp ce concentrația hormonilor iodurați din sînge determină eliberarea hormonului amintit.

4.2.5. **Hormoni gonadotropi**

Hormonii gonadotropi, reprezentanți de LH, FSH și LTH, sînt glicoproteide identice pentru ambele sexe (v. 4.1.1.2. Hormoni estrogeni) și — după cum s-a mai amintit — fiind secretați de lobul anterior al hipofizei, stimulează gonadele indiferent de sex.

4.2.5.1. Hormon foliculostimulator

Hormonul foliculostimulator, numit în engleză Follicle Stimulating Hormone, FSH, mai poartă numele de *prolan A* sau *hormon foliculomaturizant*. FSH, variind de la o specie la alta, are mase moleculare cuprinse între 25 000 și 30 000 uam.

Secreția FSH este controlată de către Follicle-Stimulating Hormone Releasing Factor (FSHRF) (Factorul de eliberare a FSH) produs de hipotalamus.

FSH determină la femele dezvoltarea ovarelor, maturizîndu-le, inițiază ciclul genital și contribuie la producerea hormonilor estrogeni.

FSH determină la masculi dezvoltarea celulelor germinative ale testiculului, stimulează spermatogeneza fiind denumit și hormon stimulator al celulelor interstițiale (engl. Interstitial Cell Stimulating Hormone), ICSH.

4.2.5.2. Hormon luteotrop

Hormonul luteotrop, LH, se mai numește și hormon luteinizant, deoarece determină transformarea foliculului *de Graaf* în corp galben. Se mai numește și *prolan* B sau ICSH, deoarece stimulează producerea hormonilor sexuali în celulele interstițiale.

Masa moleculară a LH variază de la o specie animală la alta. De exemplu, LH din hipofiza ovinelor are o masă moleculară relativă de 40 000 uam, în timp ce masa moleculară relativă a LH în cazul suinelor este de aproape 2,5 ori mai mare ($\approx$100 000 uam).

LH stimulează la femele maturarea foliculilor *de Graaf*, secreția estrogenilor stimulează ovulația, formarea corpului galben, iar la masculi determină producerea androgenilor în celulele interstițiale și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine.

Secreția LH este controlată și de factorul de eliberare a hormonului luteotrop (engl. Luteinizing Hormone Releasing Factor), LHRF.

4.2.5.3. Hormon lactotrop

Hormonul lactotrop (lactogen) se numește și hormon *mamotrop* (engl. Lactogenic Hormone, Luteotropic Hormone), LTH. Structura chimică și masa sa moleculară, exprimată în uam, variază de la o specie la alta.

Scanned with OKEN Scanner

Secreția LTH este reglată de hormonul reglator al prolactinei (engl. Prolactin Releasing Hormone or Factor), PRH sau PRF, Prolactin Releasing-Inhibiting Hormone or Factor), PRIH sau PRIF.

4.2.6. Hormoni pancreatici

4.2.6.1. Glucagon

Glucagonul, secretat de celulele α ale insulelor lui *Langerhans* din partea apicală a pancreasului, conține 29 resturi de aminoacizi, 3 resturi de glutamină (pozițiile 3, 20 și 24) și unul de asparagină (poziția 28):

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
His-	Ser-	Gln-	Gly-	Thr-	Phe-	Thr-	Ser-	Asp-	Tyr-	Ser-	Lys-	Tyr-	Leu-
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Asp-	Ser-	Arg-	Arg-	Ala-	Gln-	Asp-	Phe-	Val-	Gln-	Trp-	Leu-	Met-	Asn-

29
Thr, având masa moleculară relativă de 3 480 uam.

Glucagonul este un hormon hiperglicemiant care activează în principal fosforilaza hepatică, mărindu-se astfel viteza reacției de transformare a glicogenului hepatic în *glucozo-fosfat*. Acest ester trece apoi în ester *Robison*, Glc-6-P, numit și *glucozo-6-fosfat* care, la rîndul său, se transformă în glucoză, crescînd astfel glicemia. Mobilizînd glucoza din organism, glucagonul își justifică numele: gr. *glykys*, dulce + lat. *ăgo-ĕre*, *ĕgi*, *ăctum*, a pune în mișcare, a împinge inainte, a scoate).

Glucagonul în ficat este hidrolizat de *glucagonază* (dipeptidilaminopeptidază), eliberîndu-se primele opt dipeptide din molecula acestuia.

În trei lucrări[1] realizate cu prilejul efecturării tezei de doctorat a cetățenei izraelite *Izabela Hertzeanu*

[1] *Rabega, M., Rabega, C., Hertzeanu, I., Gilboa, Y.*, și *Zaidman, I.L., The Mechanisma of Glucagon Secretion*, LAB, Giornale di Ricerca e Diagnostica di Laboratorio, Milano, Italia, 1977, p. 555–559;

sub conducerea noastră: *Glucagonul ca stimulator al anumitor funcții ale adenohipofizei și ale unor glande periferice conexe* s-a ajuns la următoarele concluzii generale:

— injectarea i.m. a glucagonului în doze de 0,03 mg/kg corp reprezintă un test de stimulare pentru subiecții normali și un test de control pentru cei cu afecțiuni endocrine, verificîndu-se astfel rezerva de hormon somatotrop, de insulină, de glucoză din sînge etc.;

— la copii creșterile și scăderile secreției de insulină sînt paralele cu cele ale glicemiei, valorile maxime ale concentrației de insulină constatîndu-se după 30 minute de la injectarea glucagonului;

— valorile maxime ale concentrației de insulină la copiii cu insuficiență de creștere ereditară și la cei cu hipopituitarism sînt mai scăzute decît cele ale copiilor normali din punct de vedere endocrin (51,4 μU/ml, respectiv 27,3 μU/ml față de 73 μU/ml);

— copiii cu afecțiuni endocrine (insuficiență de creștere ereditară și hipopituitarism) au prezentat o rezervă normală de glucoză în sînge în condițiile stimulării cu glucagon;

— la adulți valorile medii ale glicemiei și insulinei devin maxime după 60 minute de la injectarea glucagonului;

— creșterea secreției hormonului somatotrop devine maximă după 180 minute de la injectarea glucagonului atît la copii normali cît și la adulți normali;

— cu ajutorul testului cu glucagon la copiii cu insuficiență de creștere ereditară s-a pus în evidență existența unei rezerve de hormon somatotrop;

— injectarea i.m. a 2 mg glucagon repezintă un test de stimulare pentru secreția 11-hidroxicorticoizilor și pentru variația glicemiei;

Rabega, M., Rabega, C., Hertzeanu, I., Stimulatory Effect of Glucagon on the Secretion of Growth Hormone, Analele Universității București, seria Biologie, 1979, p. 113—115;

Rabega, M., Rabega, C., Hertzeanu, I., Effect of Glucagon on the Secretion of Insulin, Analele Universității București, seria Biologie, 1980, p. 111—113.

Scanned with OKEN Scanner

— injectarea i.m. a 2mg glucagon după tratarea prealabilă cu dexametazonă nu stimulează secreția 11-hidroxicorticosteroizilor. Acest fapt pledează în favoarea unui mecanism central via hipotalamus și/sau hipofiză;

— injectarea i.m. a glucagonului în cantitate de 0,03 mg/kg corp reprezintă un test de stimulare pentru secreția hormonului luteinic (în jur de 6 ori față de cea inițială);

— testul cu glucagon și mărirea intervalului de administrare a stimulului la 180 minute reprezintă o probă valoroasă de investigație în endocrinologia clinică actuală.

4.2.6.2. Insulină

Insulina este un hormon polipeptidic, secretat de celulele β ale insulelor *Langerhans* din partea apicală a pancreasului, fiind formată din două catene polipeptidice A și B, unite între ele prin tot atîtea punți disulfurice.

Între insulina umană și cea porcină există numai o singură deosebire la nivelul restului de aminoacid din poziția 30 a catenei B: un rest de treonină în cea dintîi și unul de alanină în cea din urmă.

Secvența resturilor de aminoacizi din macromolecula insulinei a fost determinată prin metoda difracției radiațiilor *Roentgen* de către biochimistul *Sanger* în 1952 (v. 3. Enzime).

Insulina are masa moleculară relativă în jur de 6 000 uam și $pH_i = 5{,}4$. Dimerul insulinei ($M = 12\,000$ uam) se prezintă sub forma unui complex între un atom de zinc și heterociclurile imidazolice ale resturilor histidinice din două molecule de insulină. În funcție de pH-ul soluției dimerii insulinei se pot asocia, la rîndul lor, cîte trei ($M = 36\,000$ uam) sau cîte patru ($M = 48\,000$ uam).

Efectul hipoglicemiant al insulinei a fost experimentat pentru prima oară într-o clinică de specialitate de cercetătorii

Banting[1] și *Best* în 1922, iar purificarea prin cristalizări repetate a fost realizată de *Abel*[2].

Structura insulinei a fost confirmată prin sinteza sa totală, efectuată în mod independent de mai multe colective de cercetare în anii 1963—1966.

Insulina, datorită efectului său hipoglicemiant, reprezentînd un antagonist al glucagonului și al adrenalinei, acționează în șase direcții principale:

— stimulează transformarea glucozei sanguine în glicogen hepatic și muscular;

— determină consumul de glucoză din țesutul muscular;

— inhibă trecerea glicogenului hepatic în glucoză sanguină;

— stimulează *lipogeneza* (biosinteza lipidelor) din glucoză ca materie primă;

— suprimă *gluconeogeneza*;

— determină glicozuria în hiperglicemie, cînd glicemia depășește pragul renal de eliminare al glucozei.

Boala numită *diabetes mellitus* (diabet zaharat), determinată de nefuncționarea în parte sau în întregime a celulelor β ale insulelor pancreatice *Langerhans* — despre care s-a mai amintit — se caracterizează prin semnele clinice:

— polifagie;

— polidipsie;

— poliurie;

---

[1] *Banting*, Sir *Frederik Grant* (1891—1941), fiziolog și endocrinolog canadian, profesor la Universitatea din Toronto, a folosit în spitale insulina împreună cu C.H. *Best* și sub patronajul lui *J.J.R. Mac Leod*. Lui *Banting* și *Mac Leod* li s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1923.

[2] *Abel, John Jakob* (1857—1938), biochimist american, profesor al Universității din Baltimore, a izolat adrenalina în 1897, a purificat prin cristalizări succesive în 1925 insulina și a preconizat în 1912 folosirea rinichiului artificial în clinică pentru salvarea celor suferinzi de blocaj renal.

Scanned with OKEN Scanner

și semnele biologice:

— hiperglicemie;
— glicozurie;
— acidoză[1];
— precomă și comă diabetică.

Bolnavii de diabet zaharat, în lipsa unui tratament medical adecvat fie cu insulină administrată pe cale parenterală (de obicei zilnic), fie cu sulfamide hipoglicemice își pierd vederea din cauza *retinitei*, devin infirmi prin gangrenarea membrelor datorită arteritei și mor brusc în urma intrării organismului în comă diabetică.

Din grupul medicamentelor antidiabetice menționăm: *insulina din pancreas de bovine*, *insulina* P (din pancreas de porc), *izofanzinc-insulina*, *insulin novo lente*, *long-insulina*, *meguanul*, *tolbutamida*, *maninilul* și *buforminul-retard*.

Insulina, administrată pe cale parenterală sub formă de flacoane a 5 ml soluție apoasă injectabilă în care se află 200 U.I. insulină din pancreas de bovine, are un efect hipoglicemiant cu acțiune rapidă și de scurtă durată (6—8 ore). De aceea se administrează subcutanat 1—3 injecții/zi cu 1/2 oră înaintea meselor în funcție de valorile glicemiei și glicozuriei.

Insulina P este administrată sub formă de flacoane a 5 ml soluție apoasă injectabilă, care conține 200 U.I. insulină din pancreas de porc.

Izofan-zinc-insulina este o suspensie tamponată în flacoane a 5 ml, în care există cristale de insulină, protamină și zinc, corespunzînd la 200 U.I. insulină. Efectul hipoglicemiant al suspensiei românești apare după două ore de la administrare, este maxim după 8—12 ore și se menține în jur de 20 de ore. Suspensia respectivă este administrată subcu-

---

[1] Acidoza se caracterizează prin micșorarea rezervei alcaline și coborîrea valorilor *p*H-ului sanguin sub limitele fiziologice și poate fi constatată la bolnavii de diabet zaharat, în urina cărora sînt prezenți ceea ce erau denumiți în trecut *corpi cetonici* (acetona, acidul acetilacetic și acidul β-hidroxibutiric).

Corpii cetonici rezultă prin catabolizarea incompletă a acizilor grași, formîndu-se din etanal și acid piruvic.

Scanned with OKEN Scanner

tanat, înaintea mesei de dimineață și eventual înaintea celei de seară, în funcție de valorile glicemiei și glicozuriei.

Insulin novo lente sau *insulini cum zinco suspensio composita* este conținută într-un flacon a 10 ml, în care se află 400 U.I. insulină sub formă de suspensie tamponată, alcătuită din 3 volume insulin-zinc suspensie amorfă (semilentă) și 7 volume insulin-zinc suspensie cristalină (ultralentă). Efectul hipoglicemiant al acestei suspensii devine maxim după 4—5 ore de la injectare și se menține în jur de 24 ore.

Ceea ce se numește long-insulină se află într-un flacon a 10 ml suspensie care conține 400 U.I. (40 U.I/ml) insulină de porc sub formă de insulină cristalină, insulină amorfă și săruri cristalizate de insulină și surfen. Efectul hipoglicemiant al acestei suspensii se manifestă din prima oră de la injectare, este maxim la 3—8 ore și durează 18—26 ore. Se administrează subcutanat pînă la 80 U.I/zi în fiecare dimineață cu 3/4—1 oră înaintea micului dejun, dozarea stabilindu-se în funcție de valorile glicemiei și glicozuriei.

Meguanul, numit și *metformină* sau *glucofage*, este *clorhidrat de dimetildiguanid*:

$$(CH_3)_2N-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH_2.HCl$$

Se prezintă sub formă de comprimate care conțin 500 mg clorhidrat de metformină (flacoane a 50 bucăți).

Meguanul, medicament antidiabetic de sinteză cu structură diguanidică, administrat pe cale orală, manifestă pe lîngă efectul hipoglicemiant și unul împotriva dislipemiei diabetice, fiind utilizat fie singur fie asociat cu sulfonamide hipoglicemiante în tratamentul diabeticilor obezi sau asociat cu insulină în diabetul infantil, labil și cel insulinorezistent.

Tolbutamida, numită și *N-p-tolilsulfanil-N'-n-butiluree*, *rastinon*, *dolipol* sau D 860, are formula structurală:

$$H_3C-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_2-CH_3$$

Neconținînd gruparea $-NH_2$ în poziția para ca medicamentul antidiabetic numit *carbutamidă*:

$$H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_3-CH_3$$

tolbutamida nu este antibacteriană și este mai puțin toxică decît aceasta din urmă.

În tabelul 4.3 sînt menționate celelalte sulfonamide hipoglicemice.

Tabelul 4.3.

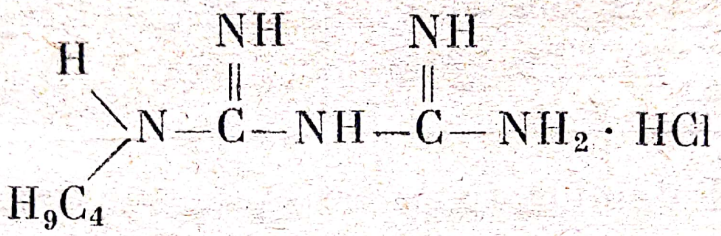
Medicamente antidiabetice înrudite cu carbutamida și tolbutamida

Denumire	Formulă structurală
Clorpropamidă (N-*p*-clorofenilsulfanil-N′-propiluree) sau P 607	$Cl\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$
Fenbutamidă (N-fenilsulfanil-N′-propiluree) sau diaperos	$C_6H_5\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3$
Gliciclamidă (N-*p*-tolilsulfanil-N′-ciclohexaniluree), diaboral sau K386	$H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}C_6H_{11}$
Glioctamidă (N-*p*-tolilsulfanil-N′-ciclooctaniluree)	$H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}C_8H_{15}$
Heptolamidă (N-*p*-tolilsulfanil-N′-cicloheptaniluree)	$H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}C_7H_{13}$
Tolpentamidă (N-*p*-tolilsulfanil-N′-ciclopentaniluree)	$H_3C\text{-}C_6H_4\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}C_5H_9$

Scanned with OKEN Scanner

Este foarte probabil ca efectul farmacologic al sulfonamidelor hipoglicemiante să fie datorat stimulării celulelor β din insulele pancreatice *Langerhans*, care eliberează în sînge insulina necesară menținerii glicemiei la valori normale, sulfonamidele hipoglicemice nefiind, așadar, înlocuitori ai insulinei. În sprijinul acestei ipoteze pledează faptul că sulfonamidele amintite sînt complet inactive în tratamentul copiilor bolnavi de diabet, datorită celulelor β din pancreasul acestora care nu biosintetizează insulină.

În grupul sulfonamidelor antidiabetice intră și medicamentele numite *buformin-retard* (*silubin-retard* sau *clorhidrat de butildiguanid*):



și maninil (*glibenclamid* sau *daonil*).

Menționăm că au fost sintetizate pînă în prezent peste 1 000 derivați ai sulfanilureei, ale căror proprietăți farmacologice au constituit obiectul unor cercetări științifice, care au condus la concluzii nedezmințite încă.

Dacă organismul uman se îmbolnăvește de diabet zaharat după vîrsta de 40 de ani, cînd necesarul zilnic de insulină este de 40 U.I., se recomandă folosirea pe cale orală a medicamentelor antidiabetice. Din grupul efectelor secundare ale medicamentelor amintite mai înainte menționăm unele tulburări gastrointestinale, stări alergice și hipoglicemie.

Înlocuirea insulinei cu medicamente antidiabetice orale trebuie făcută treptat, fără a se întrerupe dintr-o dată folosirea hormonului pancreatic.

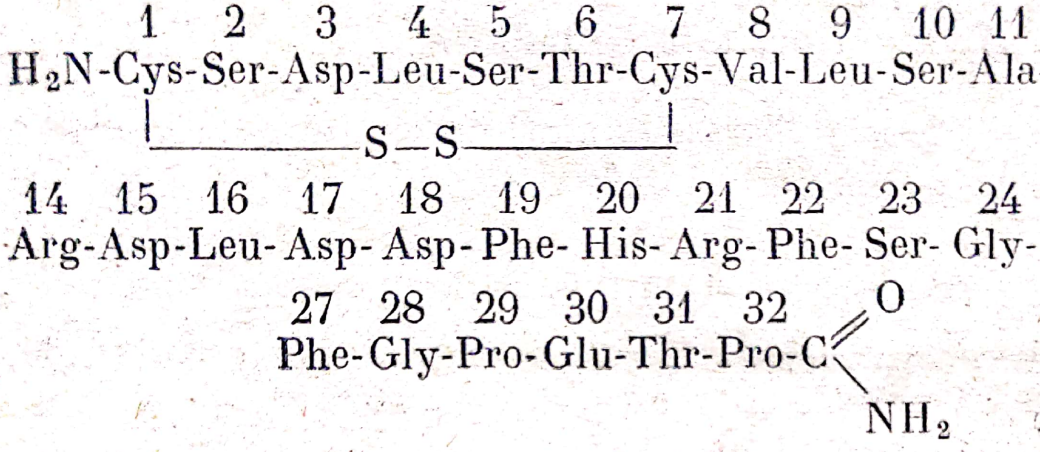
4.2.6.3. Relaxină

Hormon proteinic, produs de corpul galben, are masa moleculară relativă 12 000 uam și acționează asupra simfizei pubiene, asigurînd posibilitatea unei nașteri ușoare.

4.2.7. Calcitonină

Calcitonina, numită și *tirocalcitonină*, izolată din glanda tiroidă a animalelor tinere, se găsește în glanda tiroidă a tuturor mamiferelor.

Calcitonina suinelor este o polipeptidă alcătuită din 32 resturi de aminoacizi:



Secreția calcitoninei este controlată de adenilatciclază. Calcitonina determină hipocalcemie și hipofosfatemie și blochează parathormonul.

4.2.8. Parathormon

Parathormonul, secretat de glandele paratiroide, stimulează eliberarea ionilor Ca^{2+}. Se mai numește *paratirin* și este o polipeptidă alcătuită din 84 resturi de aminoacizi.

Tetania paratiroidiană se caracterizează prin hipocalcemie, hiperfosfatemie și alcaloză sanguină.

4.2.9. Hormoni renali

Hormonii produși de rinichi se numesc: *renină* și *eritropoietină*.

4.2.9.1. Renină

Renina existentă în toate mamiferele, cu precădere la cele domestice, mediază efectele sale biologice prin intermediul angiotensinei.

4.2.9.2. **Eritropoietină**

Este o proteină produsă mai ales în rinichi de celulele sîngelui în funcție de concentrația oxigenului în țesuturi. În anemii, hemoragii sau în scăderea conținutului de O_2 al aerului inspirat are loc eliberarea eritropoietinei.

4.2.10. **Hormoni gastrointestinali**

În grupul hormonilor gastrointestinali intră: *gastrinele*, *secretina*, *pancreozimina* și *colecistokinina*.

4.2.10.1. Gastrine I și II

Gastrina I este o polipeptidă alcătuită din 17 resturi de aminoacizi, secretată de mucoasa gastrică:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Pro-Glu-Pro-Thr-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Glu-Trp-
15 16 17
Met-Asp-Phe

Gastrina II este o polipeptidă formată din același număr de aminoacizi, ca și gastrina I, fiind secretată tot de mucoasa gastrică:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Pro-Glu-Pro-Thr-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-
12 13 14 15 16 17
Tyr-Glu-Trp-Met-Asp-Phe
|
O—SO_3H

Gastrina II este esterul sulfuric al tirozinei din gastrina I.

Gastrinele stimulează secreția pepsinei și a acidului clorhidric stomacal.

4.2.10.2. Secretină

Secretina, conținînd 24 resturi de aminoacizi, două resturi de glutamină (20 și 24) și amida unui aminoacid (27), este un hormon *heptacosanpeptidic:*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-
13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23
Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-
24 25 26 27
Gln-Gly-Leu-Val-C(=O)-NH_2

Secretată de mucoasa duodenală, sub influența *p*H-ului stomacal acid, secretina stimulează celulele pancreasului pentru producerea unei soluții diluate de $NaHCO_3$ care să transporte enzimele pancreatice în duoden.

4.2.11. Hormoni tisulari

În grupul hormonilor tisulari intră unele polipeptide bioactive care deși nu sînt secretate de glande endocrine specializate, rezultă totuși prin hidroliza enzimatică din precursori proteinici inactivi aflați în plasma sanguină. Dintre hormonii tisulari menționăm: angiotensinele I și II și kininele.

4.2.11.1. Angiotensine I și II

Angiotensinele I și II sînt polipeptide. Acționînd asupra arteriolelor, angiotensinele produc hipertensiune arterială. Angiotensina I este o decapeptidă, angiotensina II o octapeptidă ca și angiotensionogenul, precursor α-globulinic al ambelor angiotensine.

4.2.11.2. Kinine

Din grupul kininelor cele mai însemnate sînt: *bradikinina* și *kalidina* cu structurile chimice:

Bradikinina: Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg
Kalidina: Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Scanned with OKEN Scanner

Kininele, fiind polipeptide vasodilatatoare, au efect hipotensor.

4.3. HORMONI TIROIDIENI

Biosinteza hormonilor tiroidieni are loc în glanda tiroidă, situată în partea anterioară a gîtului, deasupra traheei. Hormonii tiroidieni conțin pe lîngă celelalte elemente organogene (C,H,O,N) iod și îndeplinesc în organism un rol esențial în stimularea reacțiilor de oxidare din țesuturi, precum și în menținerea metabolismului la valori normale.

Deoarece biosinteza hormonilor tiroidieni este strîns legată de frecvența ionilor de iod în mediul înconjurător, considerăm că este absolut necesar să trecem mai întîi într-o sumară revistă principalele surse naturale ale ionilor amintiți. Astfel, ionii de iod se află într-o proporție mai mare în algele marine decît în cele de uscat.

Din grupul algelor marine în care există compuși organici cu iod fac parte: *Laminaria hyperborea*, *Fucus*, *Laminaria stenophylla*, *Laminaria digitata* și *Varechul*, iar dintre animalele marine *coralii* și *spongierii* biosintetizează acid iodgorgonic (diiodtirozină, DIT).

Ionii de iod, existînd în aer (în proporție mărită pe litoral), pătrund în organismul animal atît prin aparatul respirator și prin piele cît și odată cu alimentele la nivelul intestinului.

Cînd cantitatea de iod absorbită zilnic de organismul unui om adult sănătos este sub sau peste 100—200 γ, glanda tiroidă în care se află în jur de 20—30 mg iod sub formă de compuși organici, se îmbolnăvește.

Hormonii tiroidieni, accelerînd—după cum s-a mai amintit—oxidările tisulare, îndeplinesc un rol important în adaptarea organismului la variațiile termice.

Cantitatea iodului introdusă în organism (iodul exogen), capacitatea tiroidei de a-l reține, consumarea hormonilor tiroidieni și eliminarea iodului din organism sînt corelate între ele printr-un mecanism de autoreglare. La realizarea

Scanned with OKEN Scanner

acestui mecanism cooperează tiroida și hormonii săi, lobul anterior al hipofizei și *hormonul tirotrop* secretat de acesta.

Activitatea glandei tiroide poate fi investigată ușor prin *radioiodocaptare*, care repezintă introducerea în organism a unei cantități de izotop 131 al iodului (^{131}I). Cu cît cantitatea radioiodului eliminată pe cale renală este mai mare, cu atît activitatea tiroidiană este mai slabă și invers. Pentru depistarea radioactivității radioiodului 131 se folosește de obicei un contor de radiații *Geiger-Müller*.

Activitatea tiroidiană poate fi investigată și pe cale *scintigrafică*, înregistrîndu-se automat pe o *scintigramă* scînteierile determinate de radiațiile α emise de ^{131}I injectat în prealabil, cel examinat fiind așezat în clinostatism pe *scintigraf* cu glanda tiroidă orientată spre un *spintariscop* în stare de funcțiune.

Iodul existent în plasma sanguină, numit *iod plasmatic organic*, este reprezentat de compuși organici ai acestui halogen. Concentrația normală a iodului plasmatic organic este cuprinsă între 4 și 10 mg/ml. Cînd concentrația respectivă este sub sau peste valorile amintite, organismul suferă de *hipo*-respectiv *hipertiroidism*.

Hipotiroidismul, numit și *hipotiroidie*, se manifestă prin *metabolism bazal*[1] scăzut, tendință spre obezitate, hipotensiune arterială, hipotermie, memorie deficitară și somnolență.

Hipertiroidismul, numit și *hipertiroidie*, fiind un sindrom antagonist hipotiroidiei, se caracterizează printr-o creștere excesivă a catabolismului deci și a metabolismului bazal, insuficiență energetică tisulară cu scăderea greutății corporale, hipertensiune arterială și hipertermie, simptome cardiovasculare, neurovegetative și psihice.

---

[1] Metabolismul bazal reprezintă energia minimă consumată în 24 ore de organismul uman în stare de repaus fizic și de relaxare psihică totală, la temperatura mediului înconjurător. Este determinat după o ajunare de minimum 12 ore — prin metoda calorimetrică indirectă, bazată pe măsurarea volumului de O_2 consumat. Metabolismul bazal depinde de sex, etate, greutate, suprafața corpului și se exprimă în kJ/kg.

Scanned with OKEN Scanner

Boala *Basedow*[1] este o formă gravă de hipertiroidie, caracterizată prin exoftalmie, gușă, tahicardie și scădere accentuată a greutății corporale.

Unii dintre locuitorii regiunilor colinare și premontane, relativ distanțate de litoral suferă de *gușă endemică*, în care glanda tiroidă deși este *hiperplazică* (supradezvoltată), funcționează totuși sub posibilitățile sale normale.

Gușa endemică, denumită corect *distrofie endemică tiropată* (DET), este o boală a întregului organism.

Regiunile amintite mai sus în care DET este frecventă se numesc *gușogene* (generatoare de DET). În astfel de regiuni apa potabilă conține prea puțini ioni I^-, iar dacă aceștia există în concentrație suficientă, sărurile de Mg și Ca din *apa dură* micșorează absorbția ionilor de iod în intestin.

Declanșarea distrofiei endemice tiropate se datorește unor cauze *endogene*, ca de exemplu, micșorarea absorbției intestinale a ionilor I^- și, drept urmare, neajungerea acestora în glanda tiroidă, precum și anumitor factori *gușogeni* din unele plante (nap, rapiță varză etc.) care limitează participarea ionilor I^- la biosinteza hormonilor tiroidieni. Răspîndirea acestei boli este determinată și de alți parametri, ca de exemplu, eforturile fizice îndelungate, alimentația săracă în proteine și lipsa de igienă.

DET se caracterizează spre sfîrșitul evoluției sale prin tulburări ale sistemului nervos central (bîlbîială, surdomutism, cretinism etc.).

Boala poate fi prevenită prin consumarea în alimentație a sării iodate (20 mg KI la 1 kg NaCl) și poate fi ameliorată sau chiar vindecată atît prin administrarea pe cale orală a soluției *Lugol*[2] cît și pe cale chirurgicală.

---

[1] *Basedow, Karl Adolf von* (1799—1854), medic german care a descris pentru prima oară boala ce-i poartă numele.

[2] Soluția *Lugol (Jean Lugol)* sau soluția iod-iodurată conține 1 g I_2 și 2 g KI la 300 ml apă distilată și este folosită ca medicament în tratamentul hipertiroidismului și al distrofiei endemice tiropate, precum și ca *mordant* în colorația *Gram* cu violet de gențiană a bacteriilor.

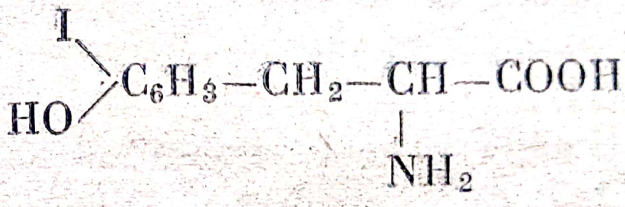
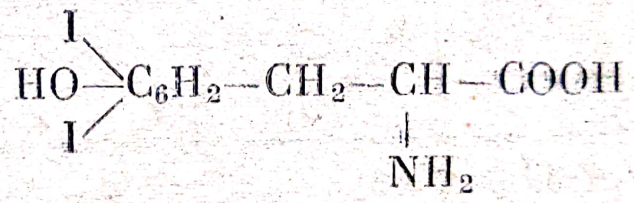
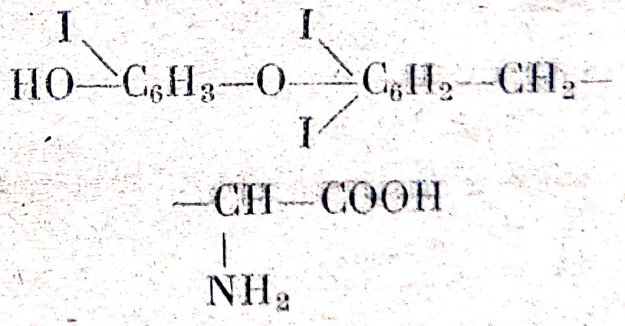
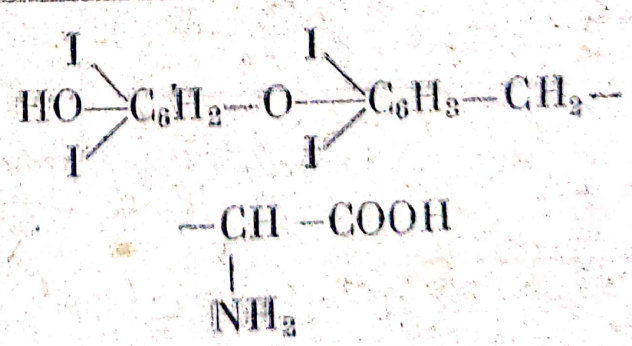
Scanned with OKEN Scanner

Iodul se află în organism sub formă de ioduri în proporția cea mai mare, sub formă de aminoacizi cu iod, iar în stare elementară există în proporția cea mai mică.

Aminoacizii cu iod, existenți în organism, sînt cuprinși în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4.

Aminoacizi iodurați existenți în organism

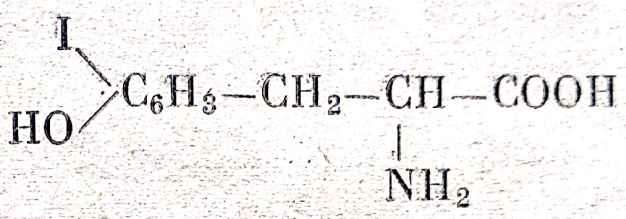
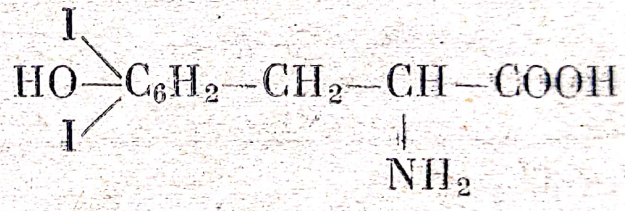
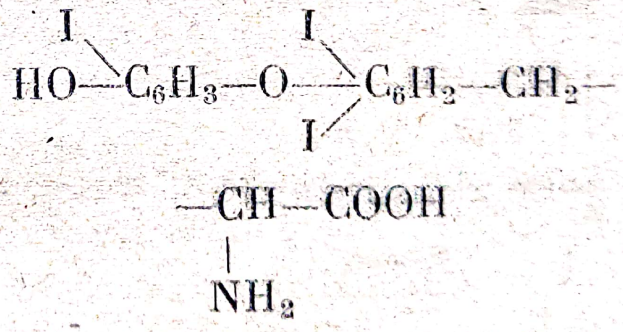
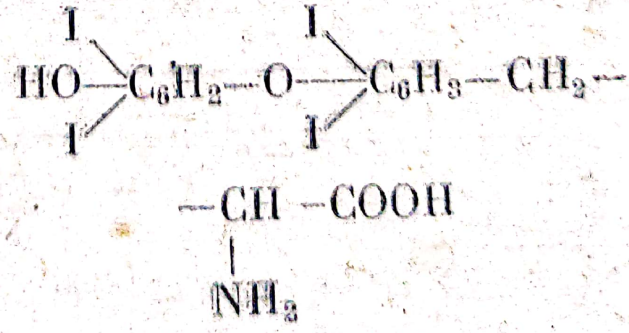
Numele	Structura
3-Iodo-tirozină	
3,5-Diiodo-tirozină	
3,5,3′-Triiodo-tironină	
3,5,3′,5′-Tetraiodo-tironină (tiroxină)	

Iodul se află în organism sub formă de ioduri în proporția cea mai mare, sub formă de aminoacizi cu iod, iar în stare elementară există în proporția cea mai mică.

Aminoacizii cu iod, existenți în organism, sînt cuprinși în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4.

Aminoacizi iodurați existenți în organism

Numele	Structura
3-Iodo-tirozină	
3,5-Diiodo-tirozină	
3,5,3′-Triiodo-tironină	
3,5,3′,5′-Tetraiodo-tironină (tiroxină)	

În glanda tiroidă tironinele se află atît în stare liberă cît și sub forma hormonului tiroidian numit *tiroglobulină*.

Circuitul iodului în organism este reprezentat schematic în figura 4.1.

Mono-Iodo-Tirozina (MIT) și DiIodo-Tirozina (DIT), derivînd de la tirozină (*p*-hidroxi-fenilalanină), nu pot fi depistate ca atare în sînge, deoarece iodul este eliminat din acești aminoacizi de enzimele specifice numite *halogenaze*[1].

Monoiodo-tirozina și diiodo-tirozina iau naștere ca produși intermediari în biosinteza și biodegradarea hormonilor tiroidieni 3,5,3′-triiodo-tironina și 3,5,3′,5′-tetraiodo-tironina care există în glanda tiroidă atît în stare liberă cît și sub forma unor componenți ai proteinei numită *tiroglobulină*.

Glanda tiroidă, acumulînd iodul din sînge, se comportă ca o pompă aspiratoare, fiind numită de aceea și „pompa

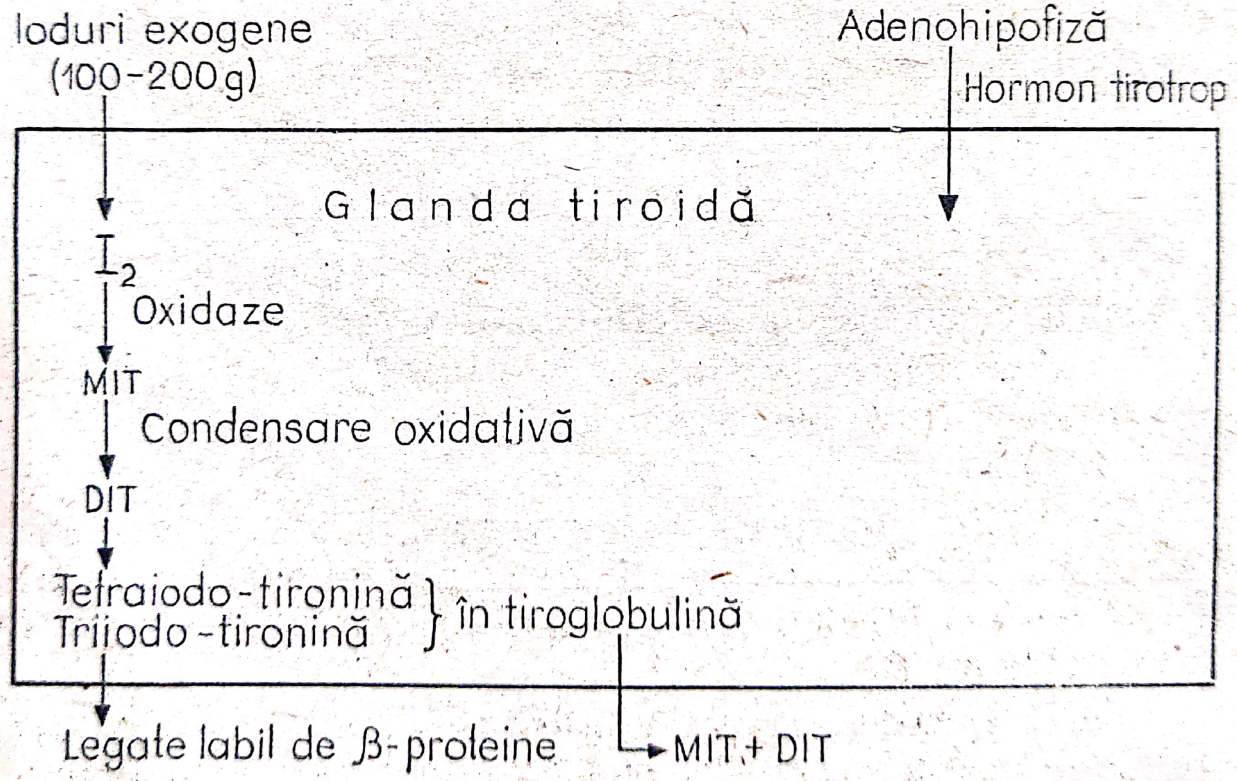
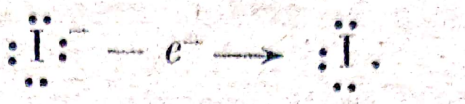


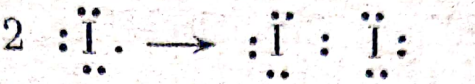
Fig. 4.1.

[1] *Rabega, Constantin, Familia halogenilor*, Editura științifică, București, 1967, p. 22.

de iod" a organismului. Tiroida preia și reține iodul din sînge sub formă de ioni. În glanda tiroidă ionii I^-, sub acțiunea enzimei numită *iodoperoxidază*, se transformă în atomi:



și apoi în molecule:



Trecerea ionilor I^- în molecule I_2 este catalizată de FMN și în același timp inhibată de catalază[1] (E.C.1.11.1.6). Menținerea acestui echilibru asigură comportarea normală a glandei tiroide.

Prin hidroliza enzimatică a tiroglobulinei ar rezulta 3,5,3′,5′-tetraiodo-tironina și 3,5,3′-triiodo-tironina care se găsesc în sînge sub formă de hormoni circulanți.

Funcția glandei tiroide este controlată — după cum s-a mai spus — de hormonul tirotrop secretat de lobul anterior al hipofizei care este influențat, la rîndul său, de hormonul tiroidian.

3,5,3′-Triiodo-tironina, fiind de patru ori mai activă decît 3,5,3′,5′-tetraiodo-tironina, este considerată ca reprezentînd forma activă a hormonului tiroidian.

3,5,3′,5′-Tetraiodo-tironina prezentînd izomerie optică, enantiomerul său dextrogir este de trei ori mai activ decît cel levogir.

Tiroxina, reprezentată prescurtat prin T_4, se topește la 233-235° (cu descompunere) și se dizolvă în alcalii, fiind hidrofobă și organofobă (insolubilă în apă și respectiv solvenți organici).

În terapeutica medicală tiroxina este utilizată sub forma sării de sodiu a (-) tiroxinei numită *levotiroxină* (0,05-0,1 mg/zi pe cale orală). Prin deiodurare în poziția 5′tiroxina

---

[1] *Rabega, Maria, Rabega, Constantin, Biochimie*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1979, p. 91.

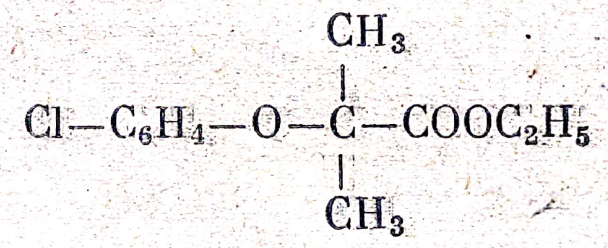
trece la nivelul diferitelor țesuturi în 3,5,3′-triiodo-tironină, reprezentată prescurtat prin T_3 sau TRIT.

În medicină este folosită în terapeutică și 3,5,3′-triiodotironina numită și *liotironină* sau *tiroton*. Sarea de sodiu a acesteia se folosește în același scop ca și levotiroxina, acționînd însă mai activ și avînd o capacitate mai mare (5—25 γ/zi pe cale orală) decît aceasta.

Medicamentele tiroidiene amintite mai sus se folosesc în insuficiență tiroidiană (hipotiroidism, mixedem), în stadiul inițial al atrofiei glandei tiroide sau chiar cînd glanda respectivă lipsește din cauze congenitale sau în urma *tiroidectomiei* (ablația sau extirparea tiroidei).

Hormonii tiroidieni dextrogiri scad trigliceridemia și hipercolesterolemia, stimulînd biodegradarea trigliceridelor și a colesterolului.

O scădere cu 20% a trigliceridelor și colesterolului net superioară celei datorate hormonilor amintiți mai sus s-a obținut prin administrarea a 2 g/zi pe cale orală de *ester etilic al acidului p-clorofenoxi-izobutiric* numit și *atromid* (clofibrat):



care ar inhiba biosinteza colesterolului endogen înaintea formării acidului mevalonic.

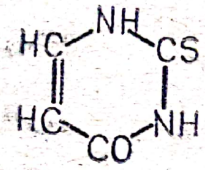
În grupul medicamentelor tiroidiene intră și drajeurile care conțin pulbere de glandă tiroidă 75 mg respectiv 125 mg (flacoane cu 50 bucăți). Hormonii tiroidieni existenți în pulberea respectivă stimulează metabolismul și corectează fenomenele caracteristice hipotiroidismului. Pulberea de glandă tiroidă se recomandă în tratamentul de substituție al insuficienței tiroidiene de natură funcțională. Acest medicament este contraindicat la addisonieni, cardiaci și hipertensivi.

Scanned with OKEN Scanner

Thyrolarul este amestecul alcătuit dintr-o parte de liotironină și patru părți de levotiroxină, fiind folosit cu bune rezultate în tratamentul hipotiroidismului.

4.3.1. Medicamente antitiroidiene

Tioureea, $SC(NH_2)_2$, avînd proprietăți guşogene, a fost utilizată în urmă cu 20 de ani în tratamentul hipertiroidicnilor, adică al bolnavilor de hipertiroidism.



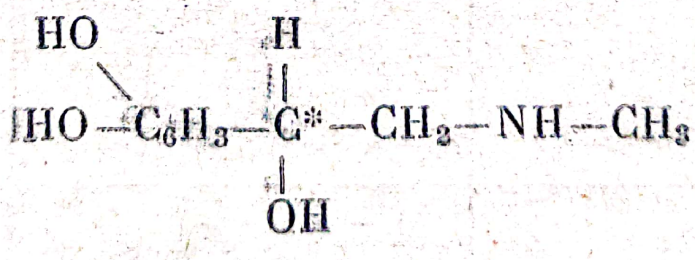
Notîndu-se activitatea antitiroidiană a 2-tirouracilului: la şobolan cu 1, tabelul 4.5. cuprinde principalii derivați ai 2-tiouracilului în ordinea crescîndă a acestei activități.

4.4. HORMONI MEDULOSUPRARENALI

În grupul hormonilor medulosuprarenali intră: *adrenalina*, *noradrenalina* și *izopropiladrenalina*, numite și *catecolamine* ale medulosuprarenalei.

4.4.1. Adrenalină

Adrenalina sau 1-(3′,4′-*dihidroxifenil*)-2-*metilamino*-1-*etanol*, numită și *epinefrină* sau *suprarenină* cu structura:

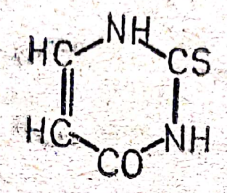


este secretată în proporția cea mai mare (80%) de partea medulară a glandelor suprarenale numită și medulosuprarenală. Acest aminodifenol reprezintă primul hormon izolat,

Thyrolarul este amestecul alcătuit dintr-o parte de liotironină și patru părți de levotiroxină, fiind folosit cu bune rezultate în tratamentul hipotiroidismului.

4.3.1. Medicamente antitiroidiene

Tiureea, $SC(NH_2)_2$, avînd proprietăți guşogene, a fost utilizată în urmă cu 20 de ani în tratamentul hipertiroidienilor, adică al bolnavilor de hipertiroidism.



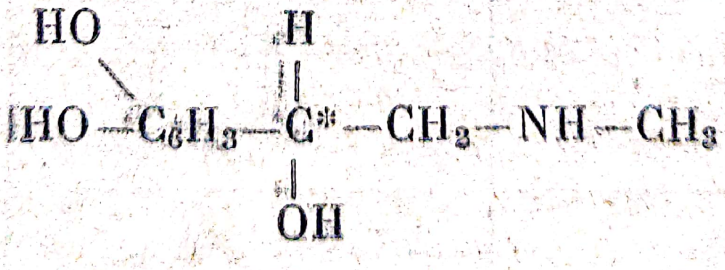
Notîndu-se activitatea antitiroidiană a 2-tirouracilului: la șobolan cu 1, tabelul 4.5. cuprinde principalii derivați ai 2-tiouracilului în ordinea crescîndă a acestei activități.

4.4. HORMONI MEDULOSUPRARENALI

În grupul hormonilor medulosuprarenali intră: *adrenalina*, *noradrenalina* și *izopropiladrenalina*, numite și *catecolamine* ale medulosuprarenalei.

4.4.1. Adrenalină

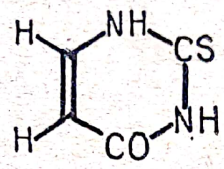
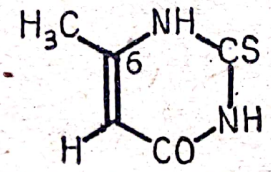
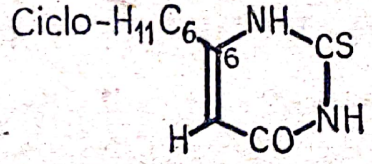
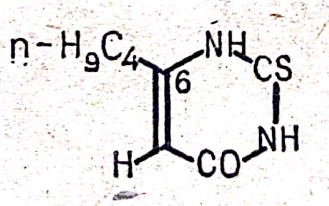
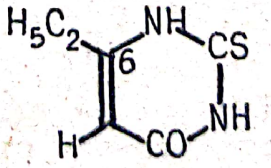
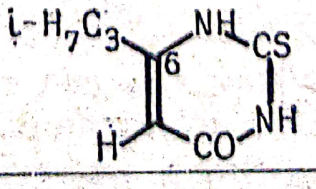
Adrenalina sau 1-(3′,4′-*dihidroxifenil*)-2-*metilamino*-1-*etanol*, numită și *epinefrină* sau *suprarenină* cu structura:



este secretată în proporția cea mai mare (80%) de partea medulară a glandelor suprarenale numită și medulosuprarenală. Acest aminodifenol reprezintă primul hormon izolat,

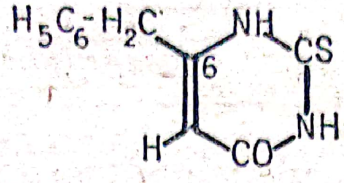
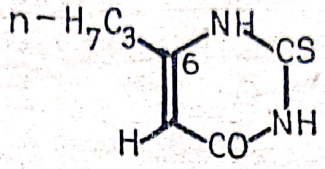
Tabelul 4.5.

Principalii derivați ai 2-tiouracilului în ordinea crescîndă a activității lor antitiroidiene la șobolani

Denumire	Structură	Activitate antitiroidiană la șobolani
2-Tiouracil		1
6-Metiltiouracil		1
6-Ciclohexaniltiouracil		1,2
6-n-Butiltiouracil		3
6-Etiltiouracil		8
6-Izopropiltiouracil		9

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4.5. *(continuare)*

6-Benziltiouracil		10
6-Normalpropiltiouracil		11

în stare pură (*F ü r t h*, 1900) și obținut prin sinteză (*S t o l z*, 1904).

În jurul anului 1910 s-a constatat pe cale experimentală că adrenalina, pe lîngă rolul de hormon, îndeplinește și pe cel de *mediator simpatic* (v.2.2.1. Vitamine ale „complexului B", acetilcolină), determinînd efecte similare excitării simpaticului: vasoconstricție, bronhodilatație, stimularea cordului și efecte metabolice (stimularea cătabolismului, glicogenoliză, hiperglicemie etc.).

Adrenalina, avînd un rest pirocatehinic, dă o colorație verde cu soluția apoasă de $FeCl_3$ nehidrolizată (proaspătă). Datorită atomului său de carbon asimetric adrenalina manifestă izomerie optică, prezentîndu-se sub forma a doi enantiomeri. În timp ce adrenalina naturală este levogiră (—), adrenalina dextrogiră (+) este de 15 ori mai inactivă decît cea precedentă, iar adrenalina sintetică este racemică (±).

Separarea adrenalinei racemice de sinteză în cei doi enantiomeri se face prin intermediul acidului (+) tartric.

Prin încălzirea (+) adrenalinei are loc racemizarea acesteia, putîndu-se astfel obține o nouă cantitate de (—) adrenalină.

Adrenalina, pe lîngă însușirile care au fost amintite anterior, mai are și următoarele proprietăți: produce *midriază* (gr. *mydriàsis*, lărgirea pupilei), adică dilată deschiderea rotundă, mobilă, din centrul irisului numită pupilă, inhibă *peristal-*

tismul[1] tubului digestiv și oprește hemoragiile locale în intervențiile chirurgicale (amigdalectomii etc.).

Adrenalina sintetică este folosită în medicină sub formă de clorhidrat. Efectele adrenalinei asupra organismului animal și uman au o durată relativ mică, deoarece se produce oxidarea acesteia la nivelul parenchimului hepatic.

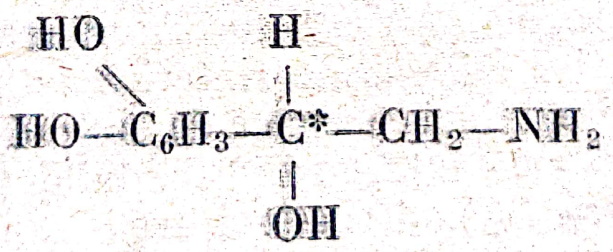
Efectele adrenalinei sînt — după cum s-a mai amintit — antagoniste acetilcolinei. În funcție de antagonismul respectiv nervii sistemului nervos simpatic se numesc *adrenergici*, spre deosebire de cei ai sistemului parasimpatic care poartă numele de *colinergici*.

Adrenalina și clorhidratul său exercită asupra organismului animal o acțiune *simpatomimetică*, folosindu-se în medicină pentru scoaterea bolnavilor din crizele de astm bronșic, dispnee paroxistică sau stop cardiac. Medicamentele amintite sînt însă contraindicate bolnavilor de hipertensiune arterială, angină pectorală, arterioscleroză și infarct miocardic.

Adrenalina, fiind hiperglicemiantă ca glucagonul, este antagonistă insulinei.

4.4.2. Noradrenalină

Noradrenalina, *norepinefrina*, *arterenolul* sau *norartrinalul* este amina primară corespunzătoare adrenalinei, adică *1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-amino-1-etanol:*



[1] Peristaltismul (gr. *perì*, împrejur, în jurul + gr. *stàlsis*, contracție) reprezintă mișcările ondulatorii ale tubului digestiv sau ale altor structuri tubulare, generate de contracția și relaxarea periodică a musculaturii netede a acestora, determinînd propulsarea conținutului lor.

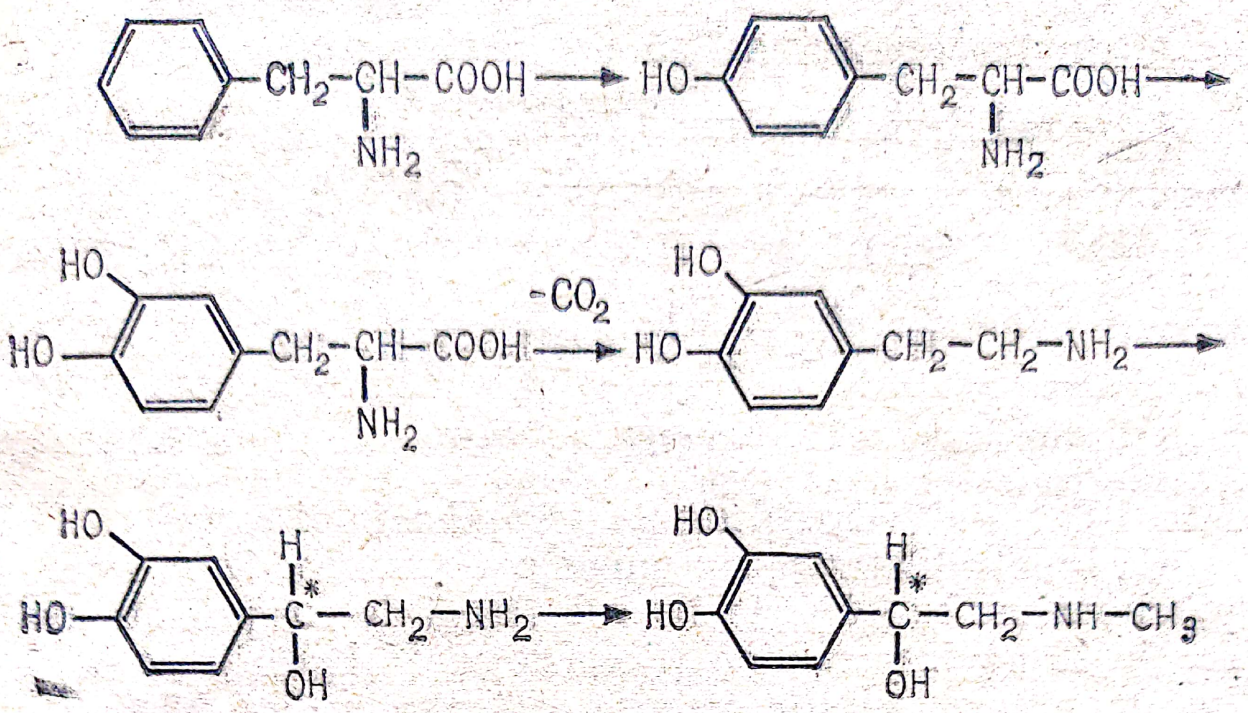


Fig. 4.2. Reprezentare schematică a sintezei adrenalinei.

Noradrenalina levogiră (-), numită și *levarterenol*, reprezintă principalul mediator chimic al transmiterii influxului nervos prin fibrele adrenergice.

Ceea ce *C a n n o n*[1] desemna în 1921 prin mediatorul chimic, denumit de el *simpatină*, s-a dovedit a fi doar amestecul format din cca. 80% noradrenalină, cca. 20% adrenalină și alte amine presoare bioactive, ca de exemplu: *tiramina* (*p-hidroxibenzen-etilamină*), $HO-C_6H_4-CH_2-CH_2-NH_2$, și *fenetilamina*, $C_6H_5-CH_2-CH_2-NH_2$.

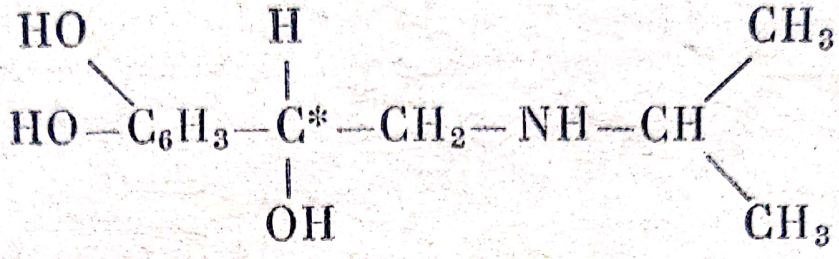
Noradrenalina și adrenalina se formează în organism din *fenilalanină* potrivit schemei următoare: fenilalanină → *tirozină* → *dopa* → *dopamină* → noradrenalină → adrenalină (fig. 4.2).

---

[1] *C a n n o n, W a l t e r B r a d f o r d* (1871—1945), fiziolog, psiholog și biolog american, profesor la Universitatea Harvard, a efectuat cercetări remarcabile privind sistemul nervos vegetativ și șocul traumatic. A elaborat teoria homeostaziei și a recomandat în 1897 folosirea sulfatului de bariu ca substanță de contrast în radiologie.

4.4.3. Izopropiladrenalină

Izopropiladrenalina, numită și *izoprenalină*, *aleudrină* sau *aludrină*, cu formula structurală:



este 1-(3′, 4′-*dihidroxifenil*)-2-*izopropilamino*-1-*etanol*.

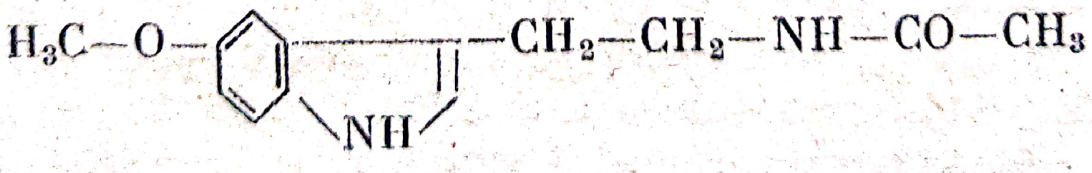
Ca bronhodilatator, sub numele de *bronhodilatin*, izopropiladrenalina se folosește fie sub formă de comprimate care conțin 10 mg izoprenalină (flacoane cu 20 bucăți), fie ca soluție pentru aerosoli în care se află izoprenalină 0,5% (flacoane cu 6 ml).

Izopropiladrenalina stimulează și miocardul prin acțiune β-adrenomimetică, efectul fiind rapid și avînd o durată de cel mult 3 ore. Se recomandă în astm bronșic, bronșită astmatiformă, tulburări de conducere miocardică etc., utilizîndu-se fie sublingual 1-2 comprimate fie sub formă de aerosoli (0,5 ml soluție) în criză de astm bronșic.

Izopropiladrenalina este contraindicată în cardiopatia ischemică, astm cardiac și în stările de hiperexcitabilitate miocardică.

4.5. Hormon epifizar

Hormonul epifizar, numit și *melatonină*, existent în epifiză și în nervii periferici, este 5-*metoxi*-N-*acetil-triptamină*:



Acest hormon:

— contribuie la deschiderea culorii tegumentelor amfibienilor;

— este un antagonist al MSH;

— se comportă ca un mediator chimic în modularea bioritmurilor la animale, fiind un transductor secretor neurochimic pentru stabilirea legături dintre radiațiile luminoase, secreția nervoasă și funcționarea unor organe. Din grupul proceselor dependente și de melatonină menționăm: biosinteza proteinelor, secreția gastro-intestinală a hormonilor, ciclul estral etc.

4.6. AMINE BIOGENE

4.6.1. Histamină

Histamina, numită și *imidazolil-etil-amină*:

$$HN{=}H_3C_4{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$$

a fost izolată din *Claviceps purpurea*[1]. Această amină heterociclică exista în unele țesuturi animale (mucoasa intestinală și hipofiză). Stimulează puternic musculatura netedă și glandele, dilată capilarele și contractă uterul.

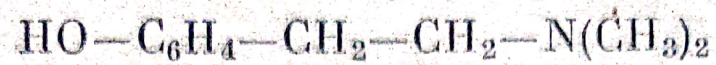
4.6.2. Tiramină

Tiramina, numită și *p-hidroxifenil-etil-amină* se găsește în *Claviceps purpurea*, unde ia naștere din tirozină prin decarboxilare sub acțiunea unor enzime adecvate:

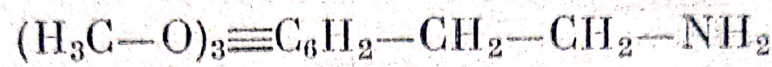
$$HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{CH}}{-}COOH \xrightarrow{-CO_2} HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$$

[1] *Claviceps purpurea* este o ciupercă parazită care trăiește în ovarul florilor de graminee, cu precădere în cele de secară (cornul de secară sau ergot).

Derivatul N-dimetilat al tiraminei se numește *hordenină*;

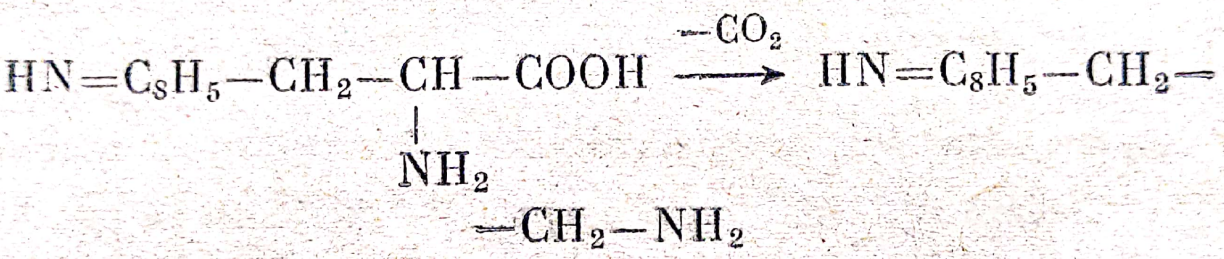


Mezcalina din cacteele genului *Anhalonium* care produce asupra omului o intoxicație însoțită de viziuni colorate este 3, 4, 5-*trimetoxi-fenil-etil-amină*:



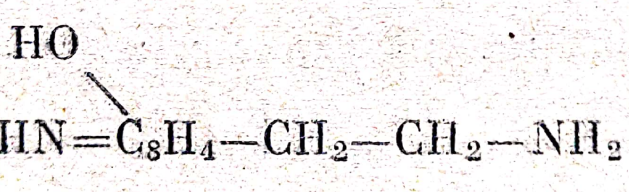
4.6.3. Triptamină

Triptamina, numită și 3-[2-aminoetil]-*indolul*; este un produs de biodegradare al triptofanului rezultat prin decarboxilarea acestuia:



4.6.4. Serotonină

Serotonina este un derivat al triptaminei și anume 5-*hidroxi-triptamină*:



vasoconstrictor existent în serul sanguin și neurotransmițător aflat în toate celulele creierului, glanda tiroidă, ficat, splină, în celulele enterocromatice și în urină. Prin acetilarea grupării-NH_2 și prin metoxilarea hidroxilului serotonina trece în melatonină.

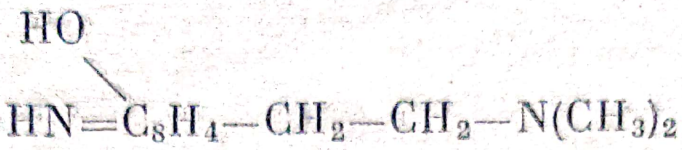
Serotonina, ca neurohormon:

— servește ca mesager chimic între anumiți neuroni și creier;

— exercită o acțiune lipolitică, activînd fosforilaza în țesutul adipos.

Scanned with OKEN Scanner

Derivatul dimetilat al serotoninei se numește bufotenină:



A fost izolată din veninul broaștei rîioase și din planta *Piptodenia peregrina* din America de sud, fiind utilizată de indigeni pentru efectele sale halucinatorii.

4.7. REGLAREA SECREȚIEI GLANDELOR ENDOCRINE

Este îndeobște cunoscut rolul esențial al hormonilor la creșterea și dezvoltarea armonioasă a organismelor animalelor superioare.

După 1960, în domeniul endocrinologiei, și-a făcut drum ipoteza, potrivit căreia hormonii ar acționa asupra organismelor amintite prin intermediul enzimelor.

Cercetările științifice efectuate în domeniul geneticii și al enzimologiei au dovedit însă în deceniul al VI-lea al secolului actual că procesele biochimice sînt reglate pe cale atît hormonală cît și genetică. Astfel, biochimistul și geneticianul american *E.L. Tatum* (n. 1909) pe lîngă descoperirea *mutației biochimice* și a fenomenului denumit recombinare genetică, a elaborat împreună cu G.W. *Beadle* și J. *Lederberg* teoria, conform căreia asupra fiecărei enzime se exercită controlul unei gene: o genă, o enzimă (v. 3. Enzime).

Datorită aportului lui *Tatum* și al colaboratorilor amintiți li s-a acordat tuturor premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1958, pe baza cercetărilor lor luînd naștere *genetica biochimică* (moleculară).

Reglarea secreției glandelor endocrine — după cum s-a menționat — are loc atît pe cale nervoasă cît și pe cale umorală. De exemplu, secreția hormonilor corticosuprarenali și cea a insulinii sînt reglate pe cale nervoasă de *sistemul hipotalamohipofizar* și respectiv pe cale reflexă de nervul

vag, iar pe cale umorală de ACTH și respectiv de hiperglicemie care determină nivelul secreției insulinei.

Asupra sistemului endocrin își exercită acțiunea direct sau indirect centrii nervoși vegetativi din hipotalamus.

Dezvoltarea normală a glandelor endocrine este datorată lobului anterior al hipofizei care, prin intermediul hormonilor adenohipofizari (crinotropi), controlează și menține activitatea lor secretorie în funcție de cerințele din fiecare clipă ale organismului.

Lobul anterior al hipofizei, datorită crinotropilor pe care-i biosintetizează și-i trimite prin intermediul sîngelui spre glandele periferice, conexe (tiroidă, suprarenale, gonade), coordonează și controlează funcțiile glandelor respective, denumite glande-țintă prin analogie cu nucleele-țintă din domeniul energeticii nucleare.

Pentru ilustrarea rolului esențial al adenohipofizei în coordonarea și controlul glandelor endocrine la care ne-am referit mai înainte, lobul anterior al acestei glande era denumit în trecut, „creier-endocrin" și mai recent „dirijor al orchestrei endocrine".

Între adenohipofiză și glandele-țintă (tiroidă, suprarenale și gonade) se stabilește un echilibru dinamic, reprezentat printr-un mecanism cibernetic de conexiune inversă, aferentație inversă sau feedback.

Trebuie relevat faptul că endocrinologii au descoperit și descris mecanismul cibernetic al conexiunii inverse înainte de crearea în 1948 a ciberneticii ca știință de către matematicianul american *Norbert Wiener*. S-a putut, prin urmare, constata faptul că hormonii secretați de glandele-țintă exemplificate mai sus, datorită acțiunii stimulatoare a crinotropilor corespunzători acționează, la rîndul lor, atît asupra organismului cît și asupra adenohipofizei prin feedback negativ, determinînd nivelul secreției crinotropului respectiv. Astfel, cînd concentrația sanguină a hormonilor tiroidieni, de exemplu, este în creștere sau în scădere, excesul sau lipsa de T_4 sau T_3 din sînge acționează printr-un

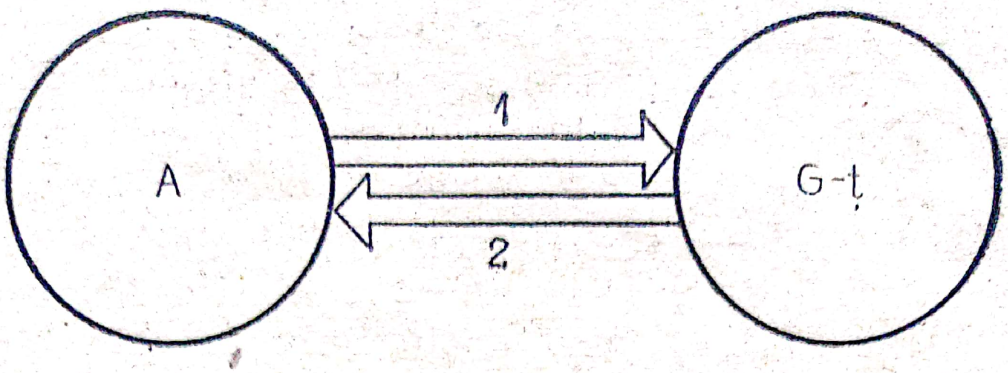


Fig. 4.3 Conexiunea inversă între adenohipofiză şi glanda-ţintă.

mecanism cibernetic de feedback negativ asupra adenohipofizei care îşi micşorează, respectiv îşi măreşte producţia şi secreţia tirotropului.

În conexiunea inversă dintre adenohipofiză şi glandele periferice, conexe (tiroidă, suprarenale şi gonade) cea dintîi îndeplineşte rolul de centru de reglare (comandă) şi glandele-ţintă pe cel al elementelor comandate.

Transmiterea mesajelor de comandă ale adenohipofizei spre glandele-ţintă are loc prin intermediul crinotropilor care reprezintă purtătorii mesajelor respective.

Conexiunea inversă dintre adenohipofiză şi glandele-ţintă este reprezentată schematic în figura 4.3.

Trebuie subliniat faptul că, pe lîngă crinotropi, există şi alţi stimuli de natură nervoasă, hormonală şi umorală care îşi exercită în acelaşi timp acţiunea asupra glandelor endocrine atît prin intermediul hipofizei cît şi în afara acesteia, pe diverse căi *extrahipofizare*. Astfel, secreţia hormonului tirotrop de către adenohipofiză este reglată de un factor hipotalamic numit *T*hyrotropin *H*ormone *R*eleasing *F*actor (THRF) (engl. factor de eliberare a hormonului tirotrop) (FEHT), precum şi LHRF şi FSHRF care reprezintă factorii hipotalamici de eliberare a hormonului de luteinizare şi respectiv a hormonului foliculostimulator.

Deoarece reglarea secreţiei glandelor-ţintă este condiţionată — după cum reiese din cele amintite mai sus — atît de crinotropi cît şi de alţi stimuli extrahipofizari, denumirea

de „dirijor al orchestrei endocrine" atribuită cîndva în chip metaforic adenohipofizei și-a pierdut în parte semnificația de la început.

În hipotalamus există pe lîngă factorii care stimulează eliberarea hormonilor adenohipofizari și factori de inhibiție ai acestora, cum este, de exemplu, *P*rolactin *R*elease-*I*nhibiting *F*actor (PRIF) (engl. factor care inhibă eliberarea prolactinei).

Anumiți centri din hipotalamus acționează asupra unor glande-țintă și în mod direct. Astfel, pe cale simpatică sînt influențate adenohipofiza, glanda tiroidă și medulosuprarenală și pe cale parasimpatică glandele paratiroide, timusul, corticosuprarenalele și pancreasul endocrin.

Întrucît centrii hipotalamici sînt controlați de scoarța cerebrală, acesteia îi revine și rolul hotărîtor în reglarea glandelor endocrine.

4.8. ROLUL UNOR HORMONI ÎN REGLAREA BIOSINTEZEI PROTEINELOR

În reglarea biosintezei proteinelor un rol însemnat este îndeplinit atît de gene (reglare genetică) cît și de unii hormoni (reglare hormonală). Astfel, în urma administrării estrogenilor sau a hormonilor tiroidieni s-a constatat atît *in vitro* cît și *in vivo* în ceea ce privește biosinteza acizilor ribonucleici o stimulare mai rapidă în primul caz și mai lentă în al doilea.

Din tabelul 4.6. rezultă că valorile procentuale ale stimulării biosintezei acizilor ribonucleici în diferite organe ale unor animale de laborator după un interval de timp (I) exprimat în minute descresc de la 500% pentru estrogeni și progesteron la 400% pentru testosteron, 350% pentru hormoni tiroidieni, 200% pentru insulină și 100% pentru cortizol și hormonul de creștere. Procentele de mai sus au fost înregistrate cu prilejul încorporării unor precursori nucleotidici marcați cu radioizotopi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4.6.

Valori procentuale (V.p.) ale stimulării biosintezei acizilor ribonucleici în diferite organe ale unor animale de laborator după cîtva timp (τ) de la administrarea anumitor hormoni

Hormon	Organ	Timpul (τ) în minute	V.P
Estrogeni	Uter (femelă de șobolan)	10—15	500%
Progesteron	Oviduct (găină)	10—15	500%
Testosteron	Prostată de șobolan	90	400%
Hormoni tiroidieni	Ficat de șobolan	180	350%
Insulină	Ficat de șobolan	30	200%
Cortizol	Ficat de șobolan	60	100%
Hormon de creștere	Ficat de șobolan	60	100%

Deși hormonii stimulează biosinteza tuturor acizilor nucleici, totuși stimularea RNA-polimerazei *in vitro* pe cale hormonală se referă cu precădere la condițiile în care enzima amintită produce RNA ribozomal.

S-a constatat de asemenea că hormonul de creștere dublează la nivelul ribozomilor numărul polizomilor hepatici la animalele hipofizectomizate, în timp ce cantitățile acizilor ribonucleici din citoplasmă în țesuturile-țintă ale animalelor

Tabelul 4.6.

Valori procentuale (V.p.) ale stimulării biosintezei acizilor ribonucleici în diferite organe ale unor animale de laborator după cîtva timp (τ) de la administrarea anumitor hormoni

Hormon	Organ	Timpul (τ) în minute	V.P
Estrogeni	Uter (femelă de șobolan)	10—15	500%
Progesteron	Oviduct (găină)	10—15	500%
Testosteron	Prostată de șobolan	90	400%
Hormoni tiroidieni	Ficat de șobolan	180	350%
Insulină	Ficat de șobolan	30	200%
Cortizol	Ficat de șobolan	60	100%
Hormon de creștere	Ficat de șobolan	60	100%

Deși hormonii stimulează biosinteza tuturor acizilor nucleici, totuși stimularea RNA-polimerazei *in vitro* pe cale hormonală se referă cu precădere la condițiile în care enzima amintită produce RNA ribozomal.

S-a constatat de asemenea că hormonul de creștere dublează la nivelul ribozomilor numărul polizomilor hepatici la animalele hipofizectomizate, în timp ce cantitățile acizilor ribonucleici din citoplasmă în țesuturile-țintă ale animalelor

castrate mai întîi se cvadruplează sub acțiunea estrogenilor și androgenilor.

Potrivit așa-numitului *model Sokoloff* creat în 1968, în prezența ribozomilor sau a sistemelor microsomice stimularea încorporării *in vitro* a resturilor unor aminoacizi în proteine poate fi determinată de tiroxină numai în prezența mitocondriilor, din care ar fi eliberat probabil un factor capabil să activeze comportarea polisomică. Pe cale experimentală s-a constatat că stimularea hormonală a biosintezei proteinelor este strîns legată de integritatea structurilor celulare. De aceea, randamentul biosintezei proteinelor *in vitro* este cu mult mai mic decît *in vivo*, fiind de obicei sub 1% din valoarea acestuia din urmă.

S-a constatat de asemenea, că efectele stimulatoare ale celor mai mulți hormoni asupra biosintezei determină schimbări în repartiția ribozomilor în celulă. Astfel, hormonul de creștere și tiroxina, de exemplu, determină o activitate coordonată de proliferare a structurilor celulare, și a activității biosintetice polisomice, acționînd totodată și asupra macromoleculelor nucleice și fosfolipidice. S-ar părea, așadar, că este vorba de o localizare la nivelul microsomilor a specificității de acțiune a hormonilor, dezvoltîndu-se sub acțiunea acestora partea polisomilor legați de membranele celulare față de polisomii în stare liberă.

Biosinteza proteinelor în țesutul glandelor suprarenale ar avea loc potrivit ipotezei lui *Garren* elaborată în 1968 datorită adenozin-3′, 5′-monofosfatului, numit și AMP ciclic sau acid adenilic ciclic, $C_{10}H_{12}O_6N_5P$, descoperit de *Sutherland*[1]. AMP ciclic îndeplinește rolul de intermediar în acțiunea exercitată de ACTH.

---

[1] *Sutherland, Earl Wilbur* (1915—1974), biochimist american, profesor la Universitatea din Washington și Nashville, a efectuat cercetări științifice remarcabile privind metabolismul glucozei și mecanismul de acțiune al hormonilor, elaborînd teoria referitoare la rolul de mesager intracelular îndeplinit de AMP ciclic, pentru ca hormonii aflați în afara celulelor să poată acționa asupra acestora. I s-a acordat premiul *Nobel* pentru fiziologie și medicină în 1971.

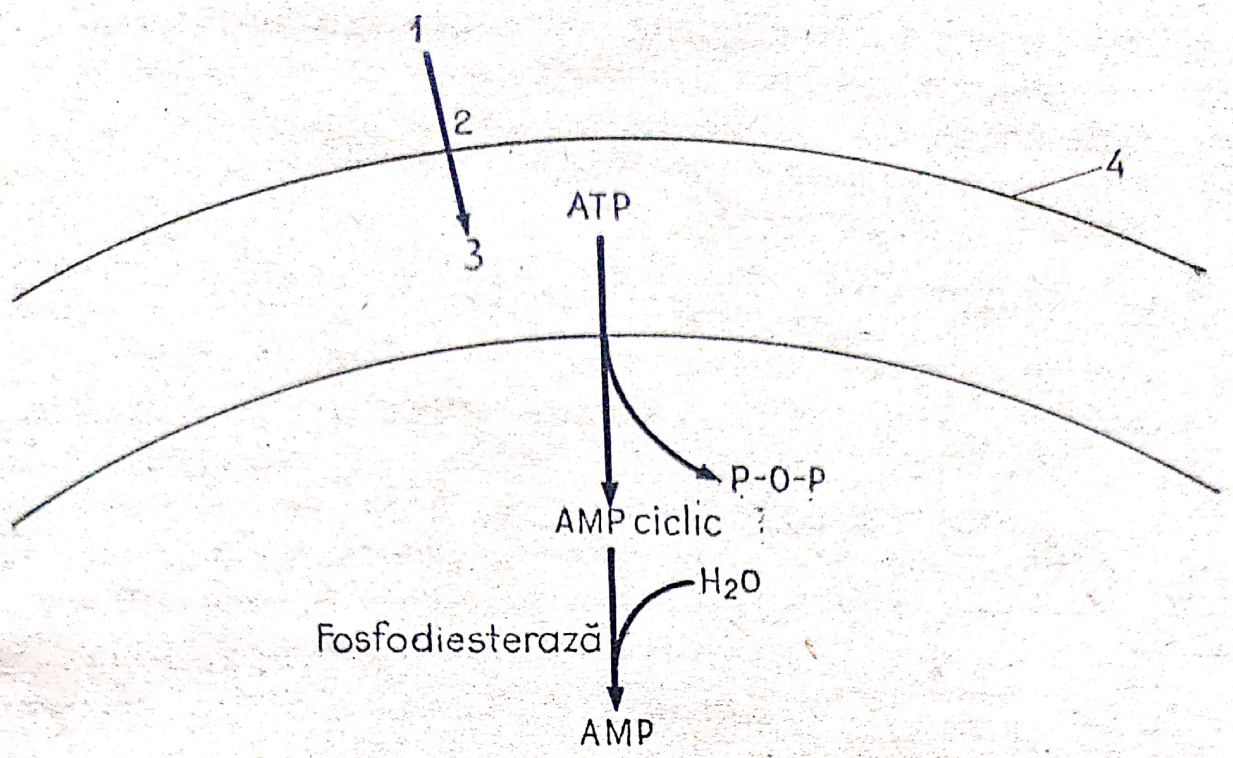


Fig. 4.4. Reprezentarea biosintezei AMP ciclic și P—O—P, precum și transformării celui dintîi în AMP sub acțiunea fosfodiesterazei.

Efectul adrenalinei asupra glicogenolizei hepatice s-ar explica de asemenea prin intermediul AMP ciclic biosintetizat de adenilciclază. Această enzimă numită și adenilatciclază este o enzimă lipoproteică membranară, legată de proteinele localizate pe fața externă a membranelor celulare care îndeplinesc rolul de receptori hormonali. Cînd un hormon oarecare se atașează de unul dintre receptorii amintiți, adenilciclaza, fiind activată, catalizează formarea din ATP a acidului adenilic ciclic și a P—O—P: ATP → AMPc + + P—O—P.

În figura 4.4. sînt reprezentate biosinteza AMP ciclic și P—O—P, precum și transformarea celui dintîi sub acțiunea fosfodiesterazei în AMP.

Potrivit celor susținute de *Sutherland* AMP ciclic îndeplinește rolul unui mesager intracelular, prin care hormonii extracelulari acționează. Astfel, prin intermediul AMP ciclic format sub influența catalitică a adenilciclazei, hormonul adrenocorticotrop acționează asupra celulelor corticosuprarenale și adipoase, adrenalina asupra celulelor mus-

culare, hepatice și adipoase, glucagonul asupra celulelor hepatice și adipoase, parathormonul asupra celulelor osoase și renale ș.a.m.d.

4.9. ADAPTAREA LA MEDIU ȘI SISTEMUL ENDOCRIN

Este îndeobște cunoscut faptul că apariția și dezvoltarea viețuitoarelor sînt condiționate de mediul înconjurător, existența organismelor vii fiind de neconceput în afara legăturilor complexe stabilite între fiecare individ biologic în parte și mediul său de viață.

Marea diversitate a celor peste 1,5 milioane specii de animale existente în prezent, de exemplu, împreună cu numărul imens al speciilor animale dispărute de-a lungul erelor geologice reprezintă urmarea implacabilă a procesului de evoluție al lumii animale. Acest proces de transformare *monotropă* (ireversibilă) a avut loc în mod diferențiat în toate grupele de viețuitoare. Drept urmare, în timp ce unele din grupele respective au dispărut de multe milenii sau sînt pe cale de dispariție, altele sînt încă în plină evoluție.

În scara animală, de exemplu, poate fi considerată ca început al evoluției trecerea de la *autotrofie* și *imobilitate relativă* la *heterotrofie* și *locomoție*, creîndu-se totodată și condițiile necesare perfecționării sistemelor de relație.

Evoluția și diferențierea organismelor vii — de la bacterii la om — depind atît de factorii mediului înconjurător cît și de adaptarea activă a viețuitoarelor la acțiunea inevitabilă a factorilor respectivi.

Sub influența factorilor mediului înconjurător și al adaptării active, organismele animale și-au creat de-a lungul evoluției lor primele forme concrete ale sistemelor nervos și endocrin de mai tîrziu.

Referindu-ne în cele ce urmează numai la primele forme de sistem nervos, menționăm *rețeaua difuză* de celule nervoase de la hidră. Această rețea fiind alcătuită din celule

Scanned with OKEN Scanner

nervoase de origine ectodermică unite între ele prin prelungirile lor, reprezintă cel mai simplu sistem nervos.

La metazoarele numite *tridermice* sau *triploblastice*, deoarece organele lor provin din toate *foițele embrionare* (ectoderm, endoderm și mezoderm), rețeaua difuză de celule nervoase amintită mai sus este înlocuită de un *lanț ganglionar*. Astfel, la *protostomieni* (gr. pròtos + gr. *stòma, stòmatos*, gură) lanțul ganglionar este localizat pe partea ventrală a corpului lor, care este partea cea mai expusă stimulilor mediului înconjurător; la *deuterostomienii* (gr. *deuteros*, al *doilea* + *stòma, stòmatos*) inferiori lanțul ganglionar este situat la suprafața corpului în contact direct cu epiderma, iar la *deuterostomienii superiori* sistemul nervos este reprezentat de *notocord* (tub amplasat pe partea dorsală a corpului). În funcție de poziția sistemului lor nervos protostomienii, deuterostomienii inferiori și cei superiori se mai numesc *hiponeurieni*, *epiteloneurieni* și respectiv *epineurieni*.

La anelide formațiile sistemului nervos ganglionar de tip scalariform situate în partea anterioară a corpului au alcătuit laolaltă ceea ce specialiștii au denumit creier primitiv, structura acestuia devenind tot mai complexă cu vremea, pe măsură ce receptorii își măresc numărul și gradul de dezvoltare.

Organismele animale pe o anumită treaptă a evoluției și-au creat pe lîngă formele sistemului nervos — la care ne-am referit mai înainte — și unele organe secretorii care să asigure mediului lor intern o anumită invariabilitate de *p*H, glicemie, natriemie, kaliemie, cloremie, iodemie, aldosteronemie etc.). Astfel, a luat naștere în linii mari sistemul endocrin.

Comportarea organismului viu ca un tot unitar datorîndu-se — după cum s-a mai spus — sistemelor nervos și endocrin, potrivit concepției *sinergetice* a unor cercetători, s-a vorbit la un moment dat de așa-zisul sistem neuroendocrin. În realitate însă, numai fazele inițiale ale reacțiilor adaptative sînt dependente de sistemul nervos, fiind înregistrate de acesta, în timp ce celelalte faze ale acestor reacții sînt de resortul sistemului endocrin.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul nervos primește informații din afara și din interiorul organismului prin intermediul unor „canale" numite *analizatori* (analizori). Fiecare analizator selectează dintre stimuli numai pe cei specifici structurii anatomofuncționale a segmentului său periferic. De exemplu, stimulii luminoși sînt captați de partea fotoreceptoare a retinei, stimulii acustici de segmentul periferic al analizatorului acustic aflat în organul *C o r t i*. Stimulii profunzi din mușchi, oase etc., precum și din organele interne ale aparatului, respirator, digestiv etc. sînt recepționați de *proprioceptori* și respectiv *interoceptori*, fiind transformați de receptori, proprioceptori și interceptori în *influxuri nervoase*. Acestea sînt transmise la rîndul lor, prin *segmentele intermediare* ale analizatorilor amintiți pînă la centri *nervoși corticali*, unde sînt înregistrate și transformate în senzații *vizuale*, *acustice*, *olfactive* etc.

Sistemul nervos, pe baza mesajelor primite de analizatori, elaborează *reacții de răspuns*, pe care le transmite *organelor efectoare*. În cazul analizatorului optic, de exemplu, retina captează radiațiile luminoase ($\lambda = 3{,}8 - 7{,}6.10^{-7}$ m), transformînd stimulii luminoși în influxuri nervoase. De aceea, retina se mai numește *fotoreceptor* (receptor electromagnetic). Segmentul intermediar al analizatorului optic se numește *cale optică* și este reprezentată de nervul optic, care conduce influxurile nervoase la segmentul central al analizatorului respectiv. Acest ultim segment este reprezentat de *centri corticali ai văzului*, situați în lobul occipital în ariile 17, 18 și 19 ale scoarței cerebrale.

Stațiile care prelucrează și transmit comenzile spre țesuturi sînt reprezentate de glandele endocrine, iar principalii purtători ai mesajelor fiziologice de tip biochimic spre celule sînt reprezentați de hormoni, fără a se omite rolul de mesager hormonal al AMP ciclic biosintetizat sub influența catalitică a adenilciclazei la nivel intracelular.

Este îndeobște cunoscut faptul că lupii și mistreții, de exemplu, aleargă mai repede și sînt mult mai agresivi decît cîinii și, respectiv, porcii. Aceste caracteristici sînt datorate

Scanned with OKEN Scanner

deosebirilor anatomofuncționale existente între unele dintre glandele lor endocrine. Astfel, tiroida și suprarenalele lupilor, precum și adenohipofiza mistreților sînt mai dezvoltate și mai active decît ale animalelor domestice înrudite, chiar cînd aceștia se află în captivitate de mult timp. Prin urmare, viteza și agresivitatea animalelor de pradă sînt rezultatul acțiunii unor cantități crescute de hormoni tiroidieni, medulosuprarenali, corticosuprarenali ș.a.m.d. Pe aceeași linie a dependenței dezvoltării și activității glandelor endocrine ale unor animale din aceeași specie de condițiile geoclimatice s-a constatat experimental că sistemul endocrin al ursului polar, de exemplu, diferă de cel al ursului brun din zona temperată care este hibernant. Somnul hibernal sau somnul de iarnă al acestuia din urmă reprezintă un fenomen adaptiv complex, produs de anumite mecanisme neurohormonale: o hipofuncție a tiroidei și a medulosuprarenalei. Ca dovadă, somnul de iarnă al ursului brun poate fi întrerupt prin administrarea de tiroxină și adrenalină.

Condițiile geoclimatice acționează și asupra glandelor endocrine ale oamenilor. Astfel, vîrsta medie a maturării tiroidei și gonadelor fiind mai mică în țările calde decît în cele nordice, pubertatea apare mult mai devreme în primele decît în ultimele.

Din grupul factorilor care acționează asupra glandelor endocrine fac parte, de asemenea, lumina, căldura, frigul, altitudinea și variațiile meteorologice.

Dintre toate radiațiile spectrului solar cele roșii și portocalii exercită asupra activității hipofizei și gonadelor efectul cel mai stimulator, spre deosebire de cele albastre care frinează astfel de activitate și de radiațiile infraroșii și ultraviolete care nu au un efect stimulator asupra glandelor amintite.

Radiațiile luminoase stimulează și activitatea glandei tiroide.

Referindu-ne la frig și căldură, este cunoscut faptul că hipo- și hipertiroidienii manifestă o comportare antagonică față de variații termice. Astfel, în timp ce hipotiroidienii, de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu, sînt friguroși și greu adaptabili la treceri bruște de la cald la frig, hipertiroidienii preferă răcoarea, suportînd cu greu trecerile bruște inverse (de la frig la cald.)

Menționăm de asemenea că bolnavii de insuficiență hipofizară totală și cei de insuficiență corticosuprarenală manifestă față de frig aceleași simptome ca și hipotiroidienii.

Adaptarea organismului la frig are două etape. În etapa inițială are loc o descărcare bruscă de adrenalină și noradrenalină. Prezența acestor hormoni în sînge produce vasoconstricție periferică, deci și o creștere a tensiunii arteriale, precum și tremurătura de frig (zgribulirea), determinată de contracții musculare, reflexe. Creșterea concentrației în sînge a hormonilor de mai sus determină și eliberarea hormonului adrenocorticotrop, sub influența căruia corticosuprarenala secretă hormonii cu același nume, secreția acestora marcînd etapa finală a adaptării organismului la temperaturi joase.

Datorită frigului, fiind activată și tiroida, are loc o intensificare a secreției hormonilor tiroidieni în sînge, compensîndu-se astfel senzația de frig (hipotermie) din prima etapă a adaptării la frig cu senzația de căldură (hipertermie).

Tiroida și medulosuprarenala îndeplinesc, prin urmare, un rol esențial în *termoreglarea* organismului.

Pe baza cercetărilor de endocrinologie experimentală efectuate în ultimul deceniu, s-a ajuns la concluzia că, în timp ce frigul determină o secreție accentuată a hormonilor glucocorticoizi, căldura intensifică secreția hormonilor mineralocorticoizi și androgeni și scăderea concentrației cortizolului.

Așa-numitul „rău de altitudine" care se manifestă la înălțimea de peste 2 000 m, determinat de micșorarea presiunii atmosferice și de „foamea" de oxigen a organismului, acționează și asupra sistemului endocrin. Astfel, prin urcarea animalelor și omului de la nivelul mării sau de la o altitudine joasă sau medie la o altitudine de peste 2 000 m, are loc o stimulare adaptativă a hipofizei și glandelor suprarenale. Activitatea unor glande endocrine poate fi influențată și de altitudini sub 2 000 m, *cura de altitudine* dînd rezultate bune în

tratamentul anumitor boli ale acestor glande, ca, de exemplu, în *iodopexia tiroidiană* (hipertiroidism).

Mai amănunțit spus, administrîndu-se unor hipertiroidieni cazați în stațiunea climatică Stîna de Vale (jud. Bihor) radioizotopul 131 al iodului, s-a constatat o micșorare semnificativă a radioiodocaptării și a biosintezei hormonilor tiroidieni, demonstrîndu-se astfel foloasele curei de altitudine în hipertiroidism.

Variațiile meteorologice sînt înregistrate de unele animale cu o exactitate rareori dezmințită. Astfel, porcul, în preajma unor zile friguroase, transportă paie în gură spre adăpostul său de iarnă. Oamenii manifestă în mod diferit o anumită *meteorosensibilitate*, unele persoane anticipînd schimbarea vremii prin manifestarea fie a unor *migrene* (hemicranii), fie a unor puternice *artralgii* (dureri articulare).

Este cunoscut faptul că viul se caracterizează prin *ritmicitate*, existența *ritmurilor biologice* fiind incontestabilă. Astfel de ritmuri se deosebesc între ele prin perioada după care se repetă (zi, lună, an), numindu-se bioritmuri *cotidiene* (nictemerale), *lunare* și respectiv *anuale*.

Intensitatea funcțiilor endocrine este variabilă în timp. Prin *bioritm endocrin* se înțelege acea oscilație hormonală cu o periodicitate regulată.

Ritmul funcției corticosuprarenale este fără îndoială unul dintre cele mai caracteristice bioritmuri endocrine cotidiene. La om, cîine și maimuță, activitatea corticosuprarenală este maximă la începutul zilei (în primele ore ale dimineții) și minimă la sfîrșitul ei (după ora 24), în timp ce la șobolan care își desfășoară activitatea mai ales noaptea, activitatea corticosuprarenală este mai intensă în timpul nopții decît ziua. Există și bioritmuri ale tiroidei și corticosuprarenalei, activitatea acestor glande fiind mai intensă iarna decît vara.

Termenii cunoscuți sub numele de stress și *sindrom general de adaptare* sînt întîlniți tot mai frecvent în ultima perioadă în limbajul medical.

Noțiunea de stress (engl. *stress*, încordare, tensiune, reacție față de o anumită agresiune) și cea de sindrom general de adaptare au fost create de *Hans Selye*[1].

Prin stress, potrivit concepției lui *Selye*, se înțelege „gradul de uzură al mașinii umane care însoțește orice activitate a vieții și care, într-un sens, evoluează paralel cu intensitatea acesteia. El crește în timpul tensiunii nervoase, al leziunilor fizice, infecțiilor, efortului muscular sau al oricărei alte activități intense și este legat de un mecanism de apărare nespecific, care crește rezistența la agenți stressanți sau stressori"[2].

Secreția de ACTH reprezintă o componentă esențială a acestui mecanism de apărare care stimulează scoarța glandelor suprarenale să elibereze hormoni corticosuprarenali (hormoni glucocorticosteroizi și hormoni mineralocorticosteroizi).

Tulburările diverse care apar în secreția hormonilor corticosuprarenali determină apariția unor boli pe care *Selye* le-a denumit laolaltă *boli de adaptare*. Denumirea acestor boli provine de la faptul că sînt datorate nu vreunui agent patogen, ci unui răspuns adaptativ cronat la stress-ul cauzat de un agent patogen oarecare.

Sindromul general de adaptare se caracterizează prin următoarele fenomene principale:

— hiperplazia (hipertrofia) corticosuprarenalelor;

— involuția acută a sistemului timico-limfatic;

— ulcerații hemoragice gastro-duodenale. Sindromul amintit se desfășoară în următoarele etape:

— „reacția de alarmă" caracterizată prin mobilizarea forțelor de apărare ale organismului;

---

[1] *Selye, Hans Hugo Bruno* (n. 1907), fiziolog, fiziopatolog și endocrinolog canadian de origină maghiară, profesor la Universitatea din Montreal, a preconizat folosirea corticoizilor în scop terapeutic (corticoterapie) și a cercetat profilaxia necrozei cadriace.

[2] *Selye, Hans, De la vis la descoperire, Drespre omul de știință*, traducere din limba engleză, Editura medicală, București, 1968, p. 78.

Scanned with OKEN Scanner

— „etapa de rezistență“ în care are loc adaptarea totală față de stressor;

— „etapa de epuizare“ cînd adaptabilitatea organismului numită și *energie de adaptare* este biruită de stressor.

Teoria lui *Selye* cu privire la stress și sindromul general de adaptare, încercînd să explice adaptarea care este un fenomen biologic general doar prin intermediul unor modificări adenohipofizare — corticosuprarenale, prezintă anumite lipsuri, izvorîte din tendința autorului de a da prioritate aspectelor endocrine ale problemei, eludînd celelalte mecanisme ale adaptării.

În realitate sindromul general de adaptare depinde de un complex de reacții neurohormonale, în care sistemul nervos central este principalul coordonator. De aceea teoria sindromului general al adaptării organismului în condiții nefavorabile de mediu poate fi aplicată numai unui anumit număr de bolnavi.

Teoria lui *Selye* este apreciată pentru inducerea unui mare număr de cercetări fiziologice asupra sistemului endocrin în condiții normale și patologice. Această teorie este însă în același timp și criticată pentru lipsa ei de generalitate.

În încheierea lucrării trebuie subliniat faptul că, potrivit teoriei biostructurale[1,2,3], unii compuși biosintetizați și incluși în biostructură cu toate că au aceeași compoziție chimică și aceeași structură ca a acelorași compuși în stare liberă, prezintă totuși însușiri diferite. Mai amănunțit spus, la eliberarea unor enzime din biostructură, după destrămarea par-

---

[1] *Macovschi, E., Teoria biostructurală și critica moleculariismului contemporan*, Probleme actuale ale biologiei, vol. III, Editura didactică și pedagogică, București, 1978.

[2] *Macovschi, E., Confirmarea teoriei biostructurale prin microscopia electronică de înaltă tensiune*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1981.

[3] *Rabega, M., Rabega, C., Biochimie*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1979.

țială a acesteia, fie prin stoarcere[1], fie prin intermediul unor inhibitori metabolici[2,3], s-a constatat că însușirile enzimelor biostructurate diferă de cele ale aceloraşi enzime în stare liberă.

Avîndu-se în vedere faptul că vitaminele hidrosolubile sînt incluse ca factori enzimatici în macromoleculele unor enzime, se poate afirma cu certitudine că şi însuşirile vitaminelor biostructurate se deosebesc de cele ale vitaminelor libere, ambalate în flacoane, şi folosite ca medicamente în terapeutică.

Teoria biostructurală s-a referit şi la relaţiile existente între medicamente şi enzime[4] precum şi între medicamente şi substanţe nocive (noxe)[5].

O enzimă oarecare, fiind inclusă în biostructură, adică biostructurată, poate manifesta o activitate diferită faţă de aceeaşi enzimă în stare liberă în soluţia intraplasmatică sau *in vitro*. Între medicamente şi enzime ar putea să existe interacţii inexplicabile în lumina concepţiei moleculare. Mai amănunţit spus, cînd o enzimă se află sub formă de molecule libere în interacţie cu un medicament adecvat, poate fi activată, inhibată sau chiar blocată, spre deosebire de aceeaşi enzimă în stare biostructurată. S-ar putea întîmpla însă şi cazul invers, în care un medicament complet inactiv faţă de

---

[1] *Macovschi, E., Serghi, A., Rabega, C., Rabega, M., Mihăescu, A., Activitatea* L-*asparaginazei şi* L-*alanin* α-*cetoglutarat aminotransferazei în sucurile stoarse din mere păstrate la temperaturi coborîte*, Stud. şi cerc. biochim. 17,5, 1974.

[2] *Macovschi, E., Rabega, M., Influenţa inhibitorilor metabolici asupra compoziţiei lichidului intracelular al frunzelor de porumb*, St. cerc. biochim., *14*, 79, 1971.

[3] *Rabega, M., Acţiunea unor inhibitori metabolici asupra biostructurii ţesutului foliar de porumb şi grîu*. Rezumatul tezei de doctorat, Centrul de multiplicare al Universităţii din Bucureşti, 1971.

[4] *Macovschi, E., La matière vivante et le problème des relations entre médicaments et enzymes*, Rev. roum. biochim., 3, 321, 1966.

[5] *Macovschi, E., The living matter and the relationships between noxious substances and drugs*. Rev. roum. biochim. 5, 3, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

o enzimă în stare liberă, să influenţeze activitatea aceleiaşi enzime în stare biostructurată.

Cu ajutorul teoriei biostructurale poate fi interpretată şi modificarea biostructurii cu prilejul formării complecşilor hormoni-receptori pe suprafaţa membranelor celulare[1].

Acum, cînd am ajuns la finele lucrării de faţă, este firesc să ne punem întrebarea:

Care vor fi concluziile desprinse de cititori după parcurgerea integrală şi cu atenţia necesară a lucrării noastre?

Ne exprimăm convingerea că cititorii vor aprecia în mod pozitiv strădania de a le fi oferit, cu sprijinul activ al Editurii Albatros, cele mai recente informaţii despre vitamine, enzime, hormoni şi atîţia alţi compuşi de mare însemnătate fiziologică şi fiziopatologică pentru animale şi oameni.

Considerăm că cititorii au reuşit să înveţe cîte ceva din minunata interdependenţă existentă în organismele vii între biosisteme, substanţe şi procese şi să-şi dea seama de marile progrese efectuate în ultima perioadă de ştiinţele fundamentale ale naturii.

Nădăjduim în acelaşi timp că tineretul din lumea întreagă va folosi toate cuceririle ştiinţei numai în slujba înaltului ideal al umanităţii dintotdeauna: Pacea pe Pămînt, Progresul şi Prosperitatea.

În încheiere, mulţumim cu toată gratitudinea profesorului dr. doc. *Mihai Şerban*, şeful disciplinei de biochimie de la Institutul agronomic „Nicolae Bălcescu“ din Bucureşti, referent ştiinţific al lucrării noastre, pentru acurateţea analizei critice efectuate şi pentru valoroasele idei sugerate cu acest prilej.

---

[1] *Macovschi, E., Le role de la biostructure dans le mécanisme d'action des hormones,* Rev. roum. biochim. 5 253, 1968.

BIBLIOGRAFIE

1. *Bernhard Sydney*, *Structure et fonction des enzymes*, Ediscience, Paris, 1969.
2. *Bodea*, C., *Tratat de biochimie vegetală*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, volumele I (1964), II (1965) și III (1966).
3. *Botnariuc*, N., *Concepția și metoda sistemică în biologia generală*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1977.
4. *Boulanger*, P., *Polonovski*, J., *Tayeux*, F., *Mandel*, P. și *Biserte*, G., *Biochimie médicale*, Ediția a X-a (Fasciculele I și II), *Masson* & Cie, Paris, 1972.
5. *Ciorănescu-Nenițescu*, E., *Medicamente de sinteză*, Editura tehnică, București, 1966.
6. *Dumitru*, I.F., *Biochimie*, Editura didactică și pedagogică, București, 1980.
7. *Felszeghy*, E. și *Abraham*, A., *Biochimie*, Editura didactică și pedagogică, București, 1972.
8. *Ghergariu*, *Sabin*, *Oligominerale și ogligomineraloze*. Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1980.
9. *Harper*, *Harold*, *Précis de biochimie*, Les Presses de l'Université *Laval*, Quebec, Librairie *Armand Colin*, Paris, 1965.
10. *Ingram*, *Vernan*, *Biosinthèse des macromolecules*, Ediscience, Paris, 1970.
11. *Julg*, A., *Chimie quantique*, *Dunod*, Paris, 1967.
12. *Karlson*, P., *Scurt manual de biochimie pentru medici și naturaliști*, Editura medicală, București, 1967.
13. *Kruh*, *Jacques*, *Biochimie*, *Études médicales et biologiques*, *Hermann*, Paris, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

14. *Lehninger, Albert, Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, 1975.
15. *Macovschi*, E., *Biostructura*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1969.
16. *Manta*, I., *Biochimie medicală*, Editura didactică și pedagogică, București, 1960.
17. *Mogoș*, Gh. *Proteinele și viața*, Editura științifică, București 1967.
18. *Mindru*, I., *Leca*, M., *Chimia macromoleculelor și a coloizilor*, Editura didactică și pedagogică, București, 1977.
19. *Nenițescu*, C., *Chimia organică*, vol. II, Editura didactică și pedagogică, București, 1981.
20. *Parhon*, C., *Goldstein*, M., *Les secretions internes*, *Maloine*, A., Paris, 1909.
21. *Rabega*, M., *Rabega*, C., *Biochimie*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1979.
22. *Rabega*, M., *Rabega*, C., *Chimie generală*, Editura didactică și pedagogică, București, 1975.
23. *Rabega*, M., *Rabega*, C., *Stănescu*, R., *Manual de lucrări practice de chimie generală*, vol. I. Centrul de multiplicare al Universității, București, 1978.
24. *Rabega*, M., *Rabega*, C., *Chimie generală*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, vol . II (sub tipar).
25. *Selye, Hans, De la vis la descoperire*, *Despre omul de știință*, Editura medicală, București, 1968 (traducere din limba engleză).
26. *Simionescu, Cristofor, Dimitriu, Severian, Enzime*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1980.
27. *Szent-Györgyi*, A., *Bioenergetica*, București, Editura științifică, 1962.
28. *Tămaș*, V., *Șerban*, M. și *Cotruț*, M., *Biochimie medicală veterinară*, Editura didactică și pedagogică, București, 1982.
29. *Terroine*, Th., *Les interrelations vitaminiques*, Ed. cu C.N.R.S., Paris, 1966.
30. *Watson*, J.D., *Biologia moleculară a genei*, Editura științifică, București, 1974 (traducere din limba engleză).
31. *Dictionary of Biochemistry*, Stenesh J. Michigan, S.U.A. 1975.

Cuvînt înainte 5

1. ORGANISMELE VII ÎN LUMINA TEORIEI GENERALE A SISTEMELOR

1.1. SISTEME ÎNCHISE 10

1.2. SISTEME DESCHISE 11
1.2.1. Sisteme vii 12

2. VITAMINE

2.1. VITAMINE LIPOSOLUBILE 19
2.1.1. Retinoli (Vitamine) A 19
2.1.1.1. Retinol 19
2.1.1.2. Dehidroretinol 21
2.1.1.3. Rolul retinolilor în organismul omului și al unor animale domestice 21
2.1.1.3.1. Procesul biochimic al vederii 22
2.1.2. Calciferoli (Vitamina D) 24
2.1.2.1. Ergosterol 26
2.1.2.2. 7-Dehidrocolesterol 26
2.1.2.3. 22-Dihidroergosterol 26
2.1.2.4. 7-Dehidrositosterol 27
2.1.2.5. 7-Dehidrostigmasterol 27
2.1.3. Tocoferoli (Vitamine E) 29
2.1.4. Menaftone (Vitamine K) 30
2.1.4.1. Menaftone naturale 32
2.1.4.1.1. Filochinonă (Vitamină K_1) 32
2.1.4.1.2. Farnochinone (Vitamine K_2) 32
2.1.4.2. Menaftone sintetice 33
2.1.4.2.1. Menadionă (Vitamină K_3) 33
2.1.4.2.2. Vitamină K_5 33

Scanned with OKEN Scanner

2.1.4.2.3. Vitamină K_6 33
2.1.4.3. Antimenaftone (Antivitamine K) 33
2.1.4.3.1. Noțiuni sumare despre unii anticoagulanți ai sîngelui 34
2.1.4.3.1.1. Dicumarol 35
2.1.4.3.1.2. Pelentan 36
2.1.4.3.1.3. Trombostop 36
2.1.5. Acizi grași esențiali (Vitamine F) 36

2.2. VITAMINE HIDROSOLUBILE
2.2.1. Vitamine ale „complexului B" 37
2.2.1.1. Vitamină B_1 38
2.2.1.2. Vitamină B_2 39
2.2.1.3. Vitamină B_3 41
2.2.1.4. Vitamină B_4 42
2.2.1.5. Vitamină B_5 43
2.2.1.6. Vitamină B_6 44
2.2.1.7. Vitamină B_8 45
2.2.1.8. Vitamină B_9 47
2.2.1.9. Vitamină B_{12} 48
2.2.1.10. Vitamină B_{15} 50
2.2.1.11. Vitamină H' a vieții bacteriilor 51
2.2.1.12. Mezoinozitol 52
2.2.1.13. Colină 52
2.2.2. Alte vitamine hidrosolubile 56
2.2.2.1. Vitamină C 56
2.2.2.2. Bioflavonoide 59

3. ENZIME

3.1. CLASIFICAREA ENZIMELOR 71

3.2. SPECIFICITATEA ENZIMELOR 80

3.3. MECANISMUL CATALIZEI ENZIMATICE 83

3.4. SUBSTRAT ENZIMATIC, SITUS CATALITIC, SITUS ALLOSTERIC, CENTRU CATALITIC 89
3.4.1. Substrat enzimatic 89
3.4.2. Situs catalitic 90
3.4.3. Situs allosteric 93
3.4.4. Centru catalitic 95

Scanned with OKEN Scanner

3.5. **COFACTORI ENZIMATICI** 102
3.5.1. **Adenozin-5′-fosfat** 102
3.5.2. **Tiaminpirofosfat** 116
3.5.3. **Piridin-nucleotide** 119
3.5.3.1. Dehidrogenaze cu NAD+ 125
3.5.3.1.1. Alcool dehidrogenază 125
3.5.3.1.2. Lactat dehidrogenază 125
3.5.3.1.3. D-lactat dehidrogenază 125
3.5.3.1.4. Malat dehidrogenază 125
3.5.3.1.5. Aldehid dehidrogenază 126
3.5.3.1.6. Alanin dehidrogenază 126
3.5.3.2. Dehidrogenaze cu NADP+ 126
3.5.3.3. Dehidrogenaze cu FMN și FAD 127
3.5.4. **Coenzima A** 133
3.5.5. **Coenzime derivate de la biotină** 135
3.5.6. **Coenzime ale vitaminelor B_{12}** 137
3.5.7. **Feredoxine** 139
3.5.8. **Utilizarea unor enzime în industria alimentară** 140
3.5.8.1. Enzime polizaharolitice 142
3.5.8.1.1. Enzime amilolitice 142
3.5.8.1.2. Enzime pectinolitice 145
3.5.8.1.3. Invertaza 145
3.5.8.2. Enzime proteolitice 145
3.5.9. **Utilizarea unor enzime în chimia agricolă** 146
3.5.10. **Utilizarea unor enzime în industria chimică organică** 147
3.5.11. **Utilizarea unor enzime în medicină** 157

4. HORMONI

4.1. **HORMONI STEROIDICI** 165
4.1.1. **Hormoni sexuali** 166
4.1.1.1. Hormoni androgeni 166
4.1.1.1.1. Androsteron 167
4.1.1.1.2. Trans-dehidroandrosteron 167
4.1.1.1.3. Testosteron 168
4.1.1.2. Hormoni estrogeni 168
4.1.1.2.1. Estronă 170
4.1.1.2.2. Estradiol 170
4.1.1.2.3. Estriol 170

Scanned with OKEN Scanner

4.1.1.3. Hormoni gestageni 173
4.1.1.3.1. Progesteron 173
4.1.2. **Hormoni corticosuprarenali** 174
4.1.2.1. Hormoni glucocorticosteroizi 174
4.1.2.1.1. Cortizol 174
4.1.2.1.2. Cortizon 174
4.1.2.1.3. Corticosteron 174
4.1.2.1.4. 11-Dehidrocorticosteron 175
4.1.2.2. Hormoni mineralocorticosteroizi 175
4.1.2.2.1. 11-Deoxicortizol 176
4.1.2.2.2. 11-Deoxicorticosteron 176
4.1.2.2.3. Aldosteron 176
4.1.2.3. Hormoni corticosteroizi cu implicații sexuale 177
4.1.2.3.1. Adrenosteron 177
4.1.2.3.2. 11-Hidroxiadrenosteron 178
4.1.2.4. Hormoni corticosteroizi de sinteză 178
4.1.2.4.1. Prednison 178
4.1.2.4.2. Prednisol 178
4.1.2.4.3. 9α-Fluorocortizon 178
4.1.2.4.4. 9α-Fluoro-16α-metilprednisolon 178
4.1.3. **17-Cetosteroizi** 178
4.1.3.1. α-Androsteron 179
4.1.3.2. β-Izoandrosteron 179
4.1.3.3. β-Dehidroandrosteron 179
4.1.4. **Alți hormoni steroidici** 179

4.2. **HORMONI POLIPEPTIDICI** 180
4.2.1. **Hormoni neurohipofizari** 180
4.2.1.1. Ocitocină 180
4.2.1.2. Vasopresină 180
4.2.2. **Hormoni ai hipofizei intermediare** 182
4.2.2.1. α-MSH 182
4.2.2.2. β-MSH 183
4.2.3. **Hormoni adenohipofizari** 183
4.2.3.1. Hormon de creștere 183
4.2.4. **Hormoni endocrinotropi (glandotropi)** 184
4.2.4.1. Hormon adrenocorticotrop 185
4.2.4.2. Hormon tirotrop 187
4.2.5. **Hormoni gonadotropi** 187

Scanned with OKEN Scanner

4.2.5.1. Hormon foliculostimulator 187
4.2.5.2. Hormon luteotrop 188
4.2.5.3. Hormon lactotrop 188
4.2.6. **Hormoni pancreatici** 189
4.2.6.1. Glucagon 189
4.2.6.2. Insulină 191
4.2.6.3. Relaxină 196
4.2.7. **Calcitonină (Tirocalcitonină)** 197
4.2.8. **Parathormon** 197
4.2.9. **Hormoni renali** 197
4.2.9.1. Renină 197
4.2.9.2. Eritropoietină 198
4.2.10. **Hormoni gastrointestinali** 198
4.2.10.1. Gastrine I și II 198
4.2.10.2. Secretină 199
4.2.11. **Hormoni tisulari** 199
4.2.11. 1. Angiotensine I și II 199
4.2.11.2. Kinine 199

4.3. **HORMONI TIROIDIENI** 200
4.3.1. **Medicamente antitiroidiene** 207

4.4. **HORMONI MEDULOSUPRARENALI** 207
4.4.1. **Adrenalină** 207
4.4.2. **Noradrenalină** 210
4.4.3. **Izopropiladrenalină** 212

4.5. **HORMON EPIFIZAR** 212

4.6. **AMINE BIOGENE** 213
4.6.1. **Histamină** 213
4.6.2. **Tiramină** 213
4.6.3. **Triptamină** 214
4.6.4. **Serotonină** 214

4.7. **REGLAREA SECREȚIEI GLANDELOR ENDOCRINE** 215

4.8. **ROLUL UNOR HORMONI ÎN REGLAREA BIOSINTEZEI PROTEINELOR** 218

4.9. **ADAPTAREA LA MEDIU ȘI SISTEMUL ENDOCRIN** 222

Bibliografie 232

Formarea și dezvoltarea vitaminologiei, enzimologiei și hormonologiei reflectă atît dependența vitamine→enzime→hormoni cît și o serie de cerințe obiective care s-au cristalizat în cursul unor cercetări experimentale și teoretice de prim rang, efectuate în laboratoarele și uzinele de profil din lumea întreagă. Astfel de realizări scot în evidență în primul rînd temerarul spirit de echipă al unor colective complexe de cercetare, alcătuite din biochimiști, biofizicieni, geneticieni, etc., iar în al doilea rînd dorința nestăvilită a tuturor oamenilor de știință de a pătrunde tot mai adînc în cunoașterea fenomenelor și proceselor cercetate, potrivit cunoscutului aforism „non multa sed multum". Numai astfel ne putem da seama de valoarea inestimabilă a cuvintelor rostite de marele botanist Timireazev cu privire la fotosinteză : „Raza de soare care a căzut cîndva, în vară, pe o frunză verde, licărește undeva în creierul nostru acum, în scînteia gîndirii de azi"

Scanned with OKEN Scanner